Aus der Abteilung
für Pädiatrie IV mit Schwerpunkt Neurologie der Kinderklinik
und Poliklinik — Kaiserin Auguste Victoria Haus —
des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. med. Folker Hanefeld

MUSKELDYSTROPHIE VOM TYP DUCHENNE:

— HÄUFIGKEIT IN BERLIN

— HETEROZYGOTENFREQUENZ IN DER VERWANDTSCHAFT DER BERLINER PATIENTEN

— NEUMUTATIONSRATE IN BERLIN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Katrin Reuter
aus Berlin
1985

Aus der Abteilung für Pädiatrie IV mit Schwerpunkt Neurologie der Kinderklinik und Poliklinik - Kaiserin Auguste Victoria Haus - des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. med. Folker Hanefeld

MUSKELDYSTROPHIE VOM TYP DUCHENNE:

- HÄUFIGKEIT IN BERLIN
- HETEROZYGOTENFREQUENZ IN DER VERWANDTSCHAFT DER BERLINER PATIENTEN
- NEUMUTATIONSRATE IN BERLIN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Katrin Reuter
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. F. Hanefeld

Korreferent: Prof. Dr. med. K. Sperling

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 2.10.85

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	4
1.1	Klassifikation der Muskeldystrophien	4
1.2	Geschichte	5
1.3	Genetik	6
1.4	Klinik	7
1.5	Pathogenese	9
2.	Problematik und Fragestellung	13
3.	Methode	16
3.1	Patientensuche	16
3.2	Blutentnahme	17
3.3	Verarbeitung des Blutes und CK-Bestimmung	18
3.4	Kontrollgruppe und Normalbereich	18
3.5	Bestimmung des Heterozygotenrisikos	20
3.6	Definitionen und Nomenklatur	22
4.	Ergebnisse	23
4.1	Häufigkeit und klinische Daten	23
4.2	Heterozygotenfrequenz	26
4.2.1	Übersicht	26
4.2.2	Mütter	27
4.2.3	Großmütter	30
4.2.4	Schwestern	32
4.2.5	Tanten	35
4.2.6	Cousinen	37
4.2.7	Andere weibliche Verwandte	38
4.3	Neumutationsrate in Berlin	39

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0002

		Seite
5.	Diskussion	40
5.1	Andere Heterozygotentests	40
5.2	Serum-Creatin-Kinase	44
5.3	Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit	47
5.4	Häufigkeit	51
5.5	Genetische Beratung	52
6.	Zusammenfassung	55
7.	Anhang	57
7.1	Stammbäume, Meßergebnisse, Heterozygotenrisiken	57
8.	Literaturverzeichnis	98

1. Einleitung

1.1 Klassifikation der Muskeldystrophien

Die Bezeichnung "Muskeldystrophie" wurde erstmals 1891 von Erb eingeführt und faßt heute eine Reihe verschiedener, primärer Myopathien zusammen.

Ihnen gemeinsam ist ihre Vererblichkeit, der primäre Befall der quergestreiften Muskulatur sowie der mehr oder minder progrediente Verlauf.

Aus der Vielzahl vorliegender Klassifikationen hat sich die von Walton (129) vorerst am meisten durchgesetzt. Sie berücksichtigt die unterschiedlichen Vererbungsmodi und klinische Aspekte (primäre Lokalisation der Muskelschwäche, unterschiedlich schnell fortschreitender Verlauf):

I X-chromosomal rezessiv vererbte Muskeldystrophien:
1. maligne Muskeldystrophie, Typ Duchenne
2. benigne Muskeldystrophie, Typ Becker
3. benigne Muskeldystrophie mit Frühkontrakturen (Dreifuss)
4. scapulo-peroneale Myopathie

II X-chromosomal-dominant vererbte Muskeldystrophien
1. nur das weibliche Geschlecht befallende Muskeldystrophie

III Autosomal rezessiv vererbte Muskeldystrophien
1. scapulo-humerale Muskeldystrophie ("limb-girdle")
2. "Quadriceps-Myopathie"
3. kindliche autosomal rezessive Muskeldystrophie
4. kongenitale Muskeldystrophie

IV Autosomal dominante Muskeldystrophien
1. facio-scapulo-humerale Muskeldystrophie
2. scapulo-peroneale Muskeldystrophie
3. proximaler Typ mit spätem Beginn
4. distaler Typ mit Beginn im Erwachsenenalter
5. distaler Typ mit Beginn im Kindesalter
6. okulärer Typ
7. okulo-pharyngealer Typ

Sicherlich wird auch diese Klassifikation noch Ergänzungen und Differenzierungen erfahren, besonders wenn einmal der zugrundeliegende Defekt bekannt sein sollte.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der x-chromosomal rezessiv vererbten, malignen Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (DMD).

1.2 Geschichte

In der Mitte des 19. Jahrhunderts, 1852, beschrieb Meryon zum ersten Mal einen progressiven Muskelschwund bei kleinen Jungen (84). Er fand als Ursache eine "granulierte Degeneration" des Muskels, ohne Schädigung der motorischen Vorderhörner oder der motorischen Bahnen. Sechzehn Jahre später, im Jahre 1868 (27), gab Duchenne eine ausführliche Beschreibung der Krankheit, die später nach ihm "progressive Muskeldystrophie vom Typ Duchenne" genannt wurde. Duchenne und Gower, der die Krankheit 1879 in England beschrieb, hoben besonders die Pseudohypertrophien einiger Muskeln hervor. Der Begriff "Muskeldystrophie" wurde von Erb geprägt, der bereits 1891 recht genau anhand von Muskelbiopsien die charakteristischen histologischen Veränderungen der DMD beschrieb. 1955 trennten Becker und Kiener eine ebenfalls X-chromosomal rezessiv vererbte Form der Muskeldystrophie mit einem wesentlich gutartigeren Verlauf

(Becker Typ) von der maligne verlaufenden DMD ab (5). Die Bedeutung der Creatin-Kinase (CK) für die Diagnostik der Muskeldystrophien wurde im Jahre 1959 von Ebashi et al. (30) entdeckt.

1.3 Genetik

Die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne ist die häufigste Form der erblichen Myopathien und nach der Mukoviscidose die häufigste genetische Erkrankung im Kindesalter.

Der Erbgang ist x-chromosomal rezessiv letal. Die heterozygoten Konduktorinnen übertragen das "kranke" X-Chromosom nach der Mendel'schen Vererbungslehre auf 50% ihrer Töchter (Konduktorin) und 50% ihrer Söhne (krank).

Die Frequenz der Überträgerinnen in der weiblichen Normalbevölkerung liegt bei etwa 1:2000 bis 1:2500 (42, 119).

In den letzten Jahren ist es gelungen, den für die DMD verantwortlichen Abschnitt auf dem X-Chromosom genauer zu lokalisieren. Bei sechs Frauen, die an einer Muskeldystrophie vom Typ Duchenne erkrankt waren, lag eine balancierte, X-autosomale Translokation vor. Während verschiedene Autosomen betroffen waren, befand sich die Bruchstelle des X-Chromosoms bei allen Frauen an dem proximalen Teil des kurzen Armes des X-Chromosoms, dem Locus XP 21. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, daß der für die DMD verantwortliche Defekt an dieser Stelle des X-Chromosoms zu suchen ist (75).

1.4 Klinik

Die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne ist durch das relativ frühe Einsetzen erster Krankheitssymptome, den rasch fortschreitenden Verlauf und den initialen Befall besonders der Becken- und Oberschenkelmuskulatur gekennzeichnet.

Bei einem Teil der Patienten ist bereits die frühkindliche stato-motorische Entwicklung verzögert. Etwa 50% der Knaben erlernen das Laufen erst nach dem 18. Lebensmonat. (43)

Meist zwischen dem zweiten und fünften Lebensjahr fallen die Kinder durch häufige Stürze und Schwierigkeiten beim Rennen und Treppensteigen auf. Typisch ist ein breitbasiger, lordotischer "Watschelgang" und das "Gower-Phänomen". Hierbei drehen sich die Kinder, um aus Rückenlage hochzukommen, zunächst in den Vierfüßlerstand und klettern dann beim Aufrichten mit den Händen an ihren Beinen empor.

In diesem Anfangsstadium sind typischerweise der m.iliopsoas, der m.rectus femoris, die Hüftextensoren und der m.vastus medialis betroffen, sowie der m.pectoralis major an seinem costalen Ansatz, der m.latissimus dorsi (Schwäche im Schultergelenk), der m.triceps und der m.brachioradialis. Bald folgen die mm. biceps, infraspinatus, supraspinatus und serrati (scapulae alatae) (44). Im Gegensatz zu diesen Atrophien besteht gleichzeitig fast regelmäßig eine Hypertrophie der Wadenmuskulatur und seltener auch anderer Muskeln (deltoideus, Unterarmextensoren, vastus lateralis, Zungenmuskulatur). Das hypertrophierte Muskelgewebe wird später durch Fett- und Bindegewebe ersetzt (Pseudohypertrophien). Der Muskelzelluntergang schreitet im Verlauf der Krankheit weiter fort, wobei die proximalen Muskelgruppen früher und stärker befallen werden als die distalen.

Zwischen dem 7. und 14. Lebensjahr verlieren die Kinder die Fähigkeit zu gehen. Häufig asymmetrisch lokalisierte Kontrakturen der Knie-, Hüft-, Ellbogen-, Hand- und Fußgelenke nehmen von diesem Zeitpunkt an rasch zu, und es entwickeln sich z.T. schwere Deformitäten der Wirbelsäule.

Obwohl Untersuchungsergebnisse der letzten Jahre zeigen, daß bei den meisten Patienten eine Myokardbeteiligung im Sinne einer Kardiomyopathie vorliegt (62), werden die klinischen Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz nur bei sehr wenigen Patienten in einem späten Krankheitsstadium beobachtet. Unabhängig von dem Schweregrad der Myokardbeteiligung zeigen fast alle Patienten ab dem zehnten Lebensjahr charakteristische Veränderungen im Elektrokardiogramm. Hierzu zählen hohe R-Zakken in den rechts-präkordialen Ableitungen, eine Erhöhung des R:S Quotienten und tiefe Q-Zacken in den lateralen und links präkordialen Ableitungen (101, 113).

Die Deformitäten im Thoraxbereich und die zunehmende Schwäche der Atemhilfsmuskulatur führen etwa ab dem neunten bis zehnten Lebensjahr zu einer kontinuierlichen Erhöhung des Residualvolumens und einer Reduktion der Vitalkapazität. Die Kinder neigen zu rezidivierenden Atemwegsinfektionen, wobei das Abhusten von Sekret durch die Schwäche der Abdominalmuskulatur erschwert wird. Etwa 75% der Patienten sterben an einer plötzlichen Atem-insuffizienz oder schweren pulmonalen Infektionen.

Nach einer neueren Untersuchung von Gardner-Medwin (44) beträgt die mittlere Lebenserwartung der an DMD erkrankten Patienten 18 Jahre, 25% der Patienten überleben das 21. Lebensjahr.

1.5 Pathogenese

Mit einer Vielzahl morphologischer, physiologischer und biochemischer Untersuchungen wurde in den letzten 20-30 Jahren versucht, die Pathogenese der Muskeldystrophien zu klären.

Anfänglich wurde nach einem isolierten Enzymdefekt gesucht, der für die bei den Muskeldystrophien beobachteten Veränderungen verantwortlich gemacht werden könnte. Obwohl eine Reihe von Enzymen eine erhöhte Aktivität im Serum der Patienten aufweisen, konnte bisher bei keiner der Muskeldystrophien ein spezifischer Enzymdefekt nachgewiesen werden (99).

Nachdem Kuree und Okinata 1930 zum ersten Mal die Hypothese aufstellten, den Muskeldystrophien könnte eine unzureichende Blutversorgung zugrundeliegen, wurde besonders in den sechziger und siebziger Jahren an dieser "vaskulären Hypothese" gearbeitet. Demos stellte 1961 bei den Patienten und den Konduktorinnen der DMD eine verlangsamte Arm-Zungen-Zirkulation fest. Er vermutete einen zu Mikrozirkulationsstörungen führenden Defekt im Katecholaminstoffwechsel.

Einige Untersucher (83) weisen auf Störungen im Stoffwechsel biogener Amine hin. Berichte über eine erhöhte Serotoninkonzentration im Liquor der Patienten und eine erhöhte Epinephrin- und Norepinephrinausscheidung mit dem Urin konnten mit verfeinerten Methoden nicht bestätigt werden. Erneutes Interesse an der vaskulären Hypothese erweckten Engel und Mitarbeiter, als sie Anfang der 70er Jahre in dystrophen Muskelgewebe gefundene kleine Gruppen nekrotischer Muskelfasern als Mikroinfarkte interpretierten (139). Es folgten eine Reihe von Tierexperimenten, und es konnte ein ganz ähnliches histologisches Bild bei Ratten durch das Setzen von Mikroembolien in Muskelgewebe mit kleinen Dextranpartikeln erzeugt werden (53).

Nach neueren Auffassungen kann die vaskuläre Hypothese die Pathogenese der DMD nicht befriedigend erklären. Morphologische Untersuchungen kleinster Gefäße und Messungen der Muskeldurchblutung und Mikrozirkulation ergaben keine strukturellen oder funktionellen Störungen, die die Theorie einer ischämischen Genese der DMD unterstützen würden (66,67,69).

Seit die Pathologen die Myopathien gegen Ende des letzten Jahrhunderts von den spinalen Muskelatrophien getrennt hatten, galt es als unumstritten, daß die grundlegenden, zu dem Muskelzelluntergang führenden Störungen unmittelbar im Muskel selbst und nicht in den vorgeschalteten Nerven zu suchen seien. Doch dann setzten Ende der sechziger Jahre eine Reihe von Beobachtungen die Diskussion über eine neurogene Genese der Muskeldystrophien wieder in Gang. So wurde eine erhöhte Rate Minderbegabter unter den Duchenne-Patienten festgestellt (1,137, 40,105), EEG-Veränderungen wurden gefunden (137), und es gab kontroverse Berichte über makroskopische Veränderungen an Patienten-Gehirnen (109). Zudem fanden Buchthal et al (10) Muskelfibrillationen bei Duchenne-Patienten, wie sie bisher nur in denervierten Muskeln beobachtet worden waren, und Nakao et al berichteten über eine verlangsamte Nervenleitgeschwindigkeit. Im Mittelpunkt dieser Kontroverse standen Untersuchungen von Mc Comas et al (81,82), der mit einer neuen, sehr umstrittenen, elektronischen Zähltechnik den Verlust ganzer motorischer Einheiten feststellte und bei Patienten, deren EMG unauffällig ausgefallen war, einen bis zu 70%igen Verlust funktionsfähiger Motorneurone nachwies. Die Ergebnisse von Mc Comas konnten von anderen Autoren nicht bestätigt werden, führten aber zu der Erkenntnis, daß viele Patienten, die in der Vergangenheit als Muskeldystrophien diagnostiziert worden waren, in Wirklichkeit an spinaler Muskelatrophie erkrankt waren (128).

Es scheint heute gesichert, daß der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne keine neurogene Genese zugrundeliegt.

Eine Reihe von biochemischen und morphologischen Untersuchungsergebnissen wiesen in den letzten Jahren darauf hin, daß den Muskeldystrophien ein Schaden in dem komplexen System aus Phospholipiden und Proteinen zugrundeliegen könnte, welches als Membran das Innere der Zelle vom Äußeren trennt. Die von unterschiedlichen Ansatzpunkten ausgehenden und mit den verschiedensten Techniken durchgeführten Arbeiten an dieser "Membranhypothese" sind bei weitem noch nicht abgeschlossen und die Ergebnisse z.T. widersprüchlich.

In elektronenmikroskopischen Studien fanden Mokri und Engel (86) fokale Läsionen an der Plasma-Membran dystrophischer Muskelfasern. Als ein möglicherweise frühes Zeichen eines diesen Läsionen vorausgehenden Membranschadens beschrieben Schotland et al (117) eine signifikante Verminderung und ein verändertes Verteilungsmuster intramembranös gelegener Partikel der Muskel-Plasma-Membran.

Aufgrund technischer Probleme bei der Arbeit an Muskel-Plasma-Membranen und unter der Vorstellung, daß ein eventuell vorhandener Membranschaden die Zellmembranen unterschiedlicher Körpergewebe betreffen könnte, wurde ein Großteil der Membranuntersuchungen an Erythrozyten von Patienten durchgeführt. Die an den Erythrozyten gefundenen Veränderungen scheinen diesen Ansatzpunkt zu rechtfertigen. So konnten z.B. parallel zu den Beobachtungen an Muskelfasermembranen auch an den Erythrozytenmembranen eine signifikante Verminderung und ungewöhnliche Verteilung intramembranöser Partikel gefunden werden (127).

Seit mehreren Jahren wird die mögliche Bedeutung von veränderten, intrazellulären Ca -Konzentrationen bei Muskeldystrophien diskutiert. Während mehrere Untersucher Hinweise für eine erhöhte intrazelluläre Ca -Konzentration bei DMD-Patienten fanden (28,29,19), konnten andere (104) dies nicht bestätigen. Seit die Anwesenheit einer Ca -abhängigen Proteinase in menschlichen Erythrozyten bekannt ist (106), wird eine Aktivierung dieser Proteinasen durch erhöhte Ca -Konzentrationen als Ursache der oben beschriebenen Verminderung intramembranöser Partikel für möglich gehalten.

Mehrere Untersuchungen sprechen für eine gesteigerte Rigidität dystrophischer Membranen. So fand z.B. Peray et al eine reduzierte Deformierbarkeit von Patienten-Erythrozyten in Mikropipetten. Als mögliche Ursache dieser Rigidität konnten mit biophysikalischen Techniken eine signifikante Änderung der Fließeigenschaften in der Erythrozytenmembran von DMD-Patienten festgestellt werden.

Seit mehr als zehn Jahren wird über die Möglichkeit einer Störung membrangebundener Enzyme geforscht. Ein der Na^+-K^+-Pumpe ähnelndes membrangebundenes Enzym ist die Na^+-K^+-aktivierte ATPase, die die Hydrolyse von ATP zu ADP und anorganischem Phosphat katalysiert. Als Erster berichtete Brown (9) über eine Aktivierung der ATPase durch das normalerweise hemmend wirkende Glycosid Quabain bei DMD-Patienten. Es folgten eine große Anzahl von Untersuchungen, die jedoch, vielleicht aufgrund der verschiedenen angewandten Techniken, zu kontroversen Ergebnissen führten (73,96,85).

Als ein weiteres membrangebundenes Enzym wurde die Adenylatcyclase und ihre Stimulierbarkeit durch Adrenalin (Epinephrin) untersucht, jedoch konnten auch hier keine übereinstimmenden Ergebnisse erzielt werden (80).

Bei den für den Aufbau von Membranen wesentlichen Phospholipiden und Fettsäuren wurden keine quantitativen oder qualitativen Unterschiede bei Duchenne-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gefunden (104, 141).

Trotz der Fülle der geschilderten pathologischen Membranbefunde ist es bis heute fraglich, ob diese als primärer Defekt oder vielmehr als sekundäre Folge einer oder mehrerer noch unbekannter, biochemischer Veränderungen in der Zelle oder ihrer Umgebung zu werten sind (74).

2. Problematik und Fragestellung

Es gibt bis heute keine kausale Therapie der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne. Daher ist die Prävention, d.h. die Verhinderung der Geburt kranker Knaben von entscheidender Bedeutung. Hierbei gibt es theoretisch zwei Ansatzpunkte: die pränatale Diagnostik mit selektivem Abort erkrankter männlicher Feten und die Heterozygotensuche mit genetischer Beratung der Konduktorinnen.

Intensiv wurde in den letzten Jahren an der Möglichkeit der pränatalen Diagnostik gearbeitet. Seit bekannt war, daß Duchenne-Patienten bereits bei Geburt zwanzig- bis fünfzigfach erhöhte Serum CK-Werte aufwiesen, ging man davon aus, daß bereits im Serum erkrankter Föten, etwa ab dem zweiten Trimester erhöhte CK-Aktivitäten bestimmbar sein müßten. Es gab jedoch sowohl bei der Gewinnung der Blutproben, als auch bei der Aufstellung von Normalwerten erhebliche Schwierigkeiten. Placentar gewonnene Blutproben waren häufig mit Amnionflüssigkeit oder mit mütterlichem Blut verunreinigt. Diese Fehlerquelle konnte durch die Möglichkeit der direkten Blutentnahme unter Sicht aus einem Nabelgefäß weitgehend ausgeräumt werden. Dennoch stellt die CK-Bestimmung im fetalen Blut wegen des rela-

tiv hohen Risikos, der noch bestehenden technischen Probleme und vor allem wegen der zweifelhaften Zuverlässigkeit (Berichte über falsch negative Ergebnisse (50,65)) derzeit keine befriedigende Lösung des Problems der pränatalen Diagnostik dar. Die kürzlich entwickelten gentechnologischen Methoden (DNA-Refraktionstechnik) lassen in Zukunft auf die Identifizierung des kranken Gens und damit auf eine zuverlässige Methode der pränatalen Diagnostik hoffen (17).

Bis dahin bleibt nur die sehr unbefriedigende Möglichkeit der Geschlechtsbestimmung im Mutterleib mit Abort aller männlicher Föten.

In den letzten Jahren wurde die in Deutschland besonders von Scheuerbrandt befürwortete Einführung eines Neugeborenen-Screenings für die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne diskutiert (116). Die Bestimmung der CK in einem eingetrockneten Blutstropfen nach der Methode von Lundin eignet sich ausgezeichnet für einen Screening-Test. Das Hauptargument für eine so frühe Diagnosestellung wäre die frühe genetische Beratung der Eltern mit dem Versuch, die Geburt weiterer kranker Kinder zu verhindern, die bei Unkenntnis der Diagnose des ersten Kindes sonst geboren werden würden. Die Frequenz der Krankheit könnte so theoretisch um 10-12% gesenkt werden. Angesichts einer zur Zeit noch fehlenden Therapiemöglichkeit halten die Mehrzahl der Autoren jedoch die durch die Diagnosestellung in einem so frühen Krankheitsstadium ausgelöste psychische Belastung der betroffenen Familien für zu groß, im Verhältnis zu der relativ geringen Zahl verhütbarer Krankheitsfälle (45).

Eine Alternative zu dem Neugeborenen-Screening wäre die CK-Bestimmung bei allen Knaben, die bis zum achtzehnten Lebensmonat das Laufen noch nicht erlernt haben. Auf diese Weise würden etwa 40-50% der Fälle von Muskeldystrophie vom Typ Duchenne zu diesem immer noch recht frühen Zeitpunkt diagnostiziert werden (47).

Der heutzutage beste Ansatzpunkt zur Verhütung der Krankheit ist die frühzeitige Identifizierung und genetische Beratung der Genträgerinnen. Auf diese Weise könnten theoretisch 2/3 aller Krankheitsfälle verhindert werden, da 1/3 nach der klassischen genetischen Theorie von Haldane auf einer Neumutation in der mütterlichen Eizelle beruht. Die Suche nach den Konduktorinnen muß sich zunächst gezielt auf die Familien konzentrieren, in denen bereits ein Krankheitsfall bekannt ist.

Mit dieser Arbeit verfolgten wir drei Ziele:

1. Die Erfassung aller in Berlin lebender an Muskeldystrophie vom Typ Duchenne erkrankter Knaben.

2. Die Bestimmung des Heterozygotenrisikos der weiblichen Verwandten mit anschließender genetischer Beratung der Konduktorinnen.

3. Die Bestimmung der Neumutationsrate in Berlin und damit die Überprüfung der Theorie von Haldane.

3. Methode

3.1 Patientensuche

Unser erstes Ziel war es, möglichst alle in Berlin lebenden, an DMD erkrankten Patienten zu ermitteln. Deshalb schrieben wir alle Berliner Kinderkliniken, neurologischen Kinderabteilungen, kinderchirurgischen Abteilungen sowie einige betreuende Einrichtungen für Behinderte an, mit der Bitte, uns die ihnen bekannten Duchenne-Patienten zu nennen. Die Diagnose DMD wurde bei allen Patienten durch CK-Bestimmung im Serum, Elektromyographie und Muskelbiopsie gesichert. Die Kinder und ihre Familien wurden jahrelang von erfahrenen Kinderneurologen an der Poliklinik des Kaiserin Auguste Victoria Hauses betreut.

3.2 Blutentnahme

Als Heterozygotentest diente uns die Bestimmung der CK-Aktivität im Serum. Wir nahmen zu den 36 betroffenen Familien Kontakt auf und erstellten einen möglichst vollständigen Stammbaum. Mit dem Einverständnis der Eltern traten wir mit allen weiteren, in Berlin erreichbaren weiblichen Verwandten der mütterlichen Linie in Verbindung.

Wir entnahmen an drei, mindestens fünf Tage auseinanderliegenden Terminen je 5 ml Venenblut. Die Blutentnahmen fanden entweder bei den Probanden zu Hause oder in unserer Poliklinik nach normaler körperlicher Belastung statt.

Insgesamt untersuchten wir bei 41 Patienten und bei 122 ihrer weiblichen Verwandten die CK-Aktivität im Serum. Die Verwandten teilten sich auf in 39 Mütter, 17 Großmütter, 28 Schwestern, 21 Tanten, 8 Cousinen und 9 andere. (Abb. 1)

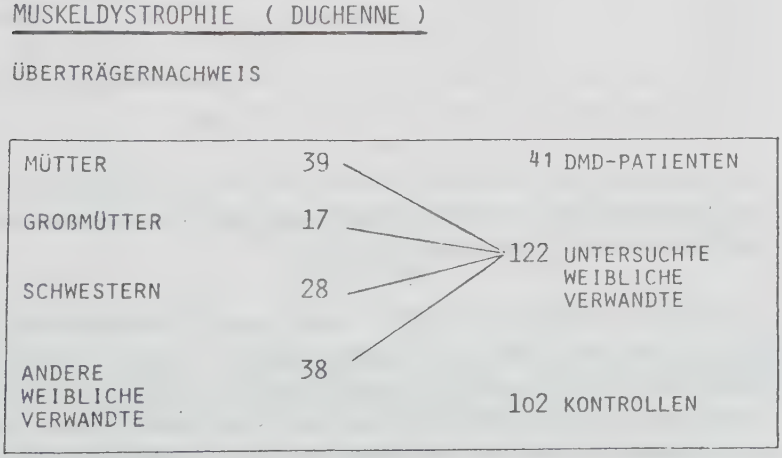


Abb. 1

3.3 Verarbeitung des Blutes und CK-Bestimmung

Das Blut wurde gleich nach Entnahme gekühlt und innerhalb der nächsten zwei Stunden in einer Zentrifuge der Firma Hettich (Rotixa) mit 4000 Umdrehungen pro Minute zehn Minuten lang abgesert.

Die Aktivitätsbestimmung der CK fand entweder sofort oder am nächsten Tag (Aufbewahrung des Serums im Tiefkühlfach) in unserem Labor statt. Die Bestimmung erfolgte nach der optimierten Standard-Methode der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie mit dem "monotest, CK NAC aktiviert" von Boehringer Mannheim.

3.4 Kontrollgruppe und Normalbereich

Für die Ermittlung von Normalwerten bestimmten wir die CK-Aktivität bei 102 Mädchen und Frauen, die in ihrer Familienanamnese keinerlei Muskelerkrankungen aufwiesen. Um die Kontrollgruppe den untersuchten Verwandten möglichst vergleichbar zu machen, wählten wir größtenteils miteinander verwandte Frauen und Mädchen der entsprechenden Altersgruppen.

Wir entnahmen bei jeder Kontrollperson nur eine Blutprobe. Die Abnahme- und Verarbeitungsmethoden waren ansonsten die gleichen wie bei der Originalgruppe.

In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern konnten auch wir bei den gesunden Kontrollpersonen (Alter: 6 bis 87 Jahre) zwischen den verschiedenen Altersgruppen keinen signifikanten Unterschied der CK-Werte feststellen. Als obere Grenze unseres Normalbereichs wählten wir daher für alle Altersgruppen ab sechs Jahren die 95. Perzentile. 95% der 102 Kontrollpersonen hatten einen CK-Wert unter 57 U/l (siehe Abb. 2).

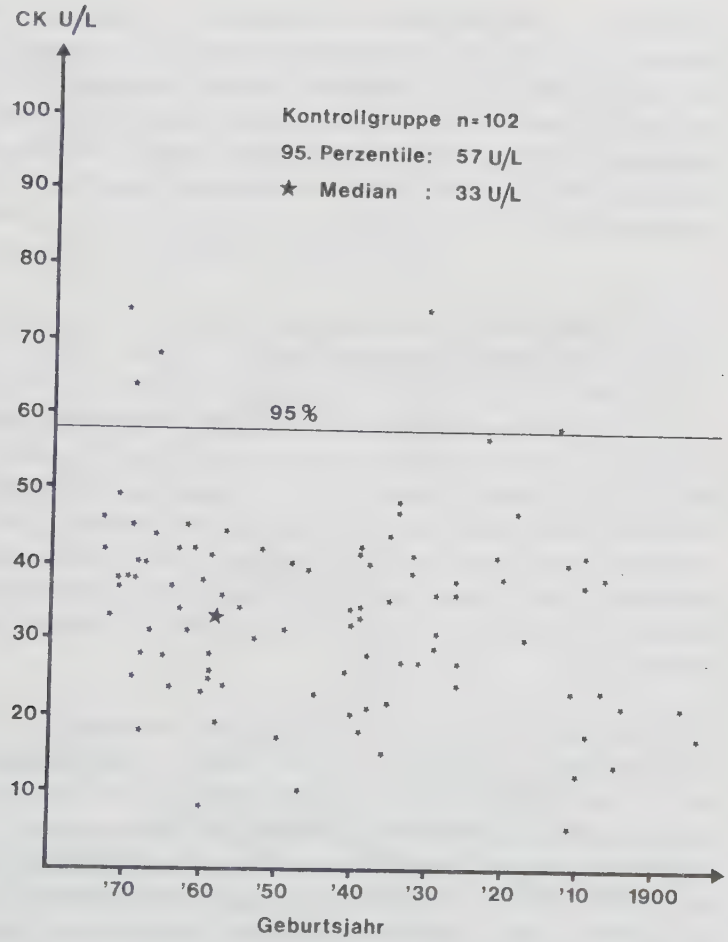


Abb. 2 Anhand von 102 gesunden Kontrollpersonen ermittelter Normbereich der CK-Aktivität im Serum

Für Mädchen unter sechs Jahren hatten wir keine altersentsprechende Kontrollgruppe untersucht. Emery (32), Thompson (120) und Gardner-Medwin (48,46,79) hatten bei gesunden Kleinkindern höhere CK-Normalwerte gefunden als bei älteren Kindern. Daher werteten wir, in Anlehnung an Gardner-Medwin (48), bei den jünger als sechs Jahre alten Mädchen erst Werte über 75 U/l als pathologisch.

3.5 Bestimmung des Heterozygotenrisikos - das Computerprogramm PEDIG

Für die Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit benutzten wir das 1972 von Heuch und Li publizierte Computerprogramm PEDIG (57). Hierbei werden für die Berechnung der Genotypwahrscheinlichkeit neben dem Heterozygotentestergebnis der Konsultierenden zusätzlich die Informationen über gesunde bzw. kranke Nachkommen und andere männliche Verwandte sowie die Ergebnisse der CK-Bestimmung weiterer weiblicher Familienangehöriger berücksichtigt.

Das Programm beruht auf den Lehrsätzen von Bayes, die bereits 1763 von Price beschrieben wurden (140). Dabei werden zwei sich ausschließende Wahrscheinlichkeiten, hier die Hetero- bzw. Homozygoten-Wahrscheinlichkeit der Ratsuchenden, einander gegenübergestellt. Diese Gegenüberstellung geschieht einmal ohne Kenntnis ("a priori Wahrscheinlichkeit"), das zweite Mal mit Kenntnis der Zusatzinformationen über weitere Stammbaummitglieder (bedingte Wahrscheinlichkeit), woraus schließlich die "a posteriori Wahrscheinlichkeit" errechnet wird.

Als Input werden in den Rechner in codierter Form der Erbmodus (x-chromosomal rezessiv letal), die Genfrequenz, die Anzahl der Familienmitglieder und die Bezeichnung des konsultierenden Individuums eingegeben. Anschließend wird jedes Individuum

einzeln bezeichnet, unter Angabe seiner Position im Stammbaum (durch Benennung der Eltern), seines Geschlechtes und seines Phänotyps (gesund oder an DMD erkrankt). Als letztes geht die Information über das Ergebnis des Heterozygotentests mit ein. Hierfür werden die Wahrscheinlichkeiten eingegeben, mit denen erstens eine homozygot gesunde Kontrollperson, zweitens eine gesicherte Konduktorin das gleiche Resultat im Heterozygotentest zeigt wie die konsultierende Person.

Nach Eingabe dieser Informationen druckt der Rechner die Genotypwahrscheinlichkeiten für die Konsultierende aus. Anschließend können die Genotypwahrscheinlichkeiten aller weiteren Stammbaummitglieder abgefragt werden. (Abb. 3)

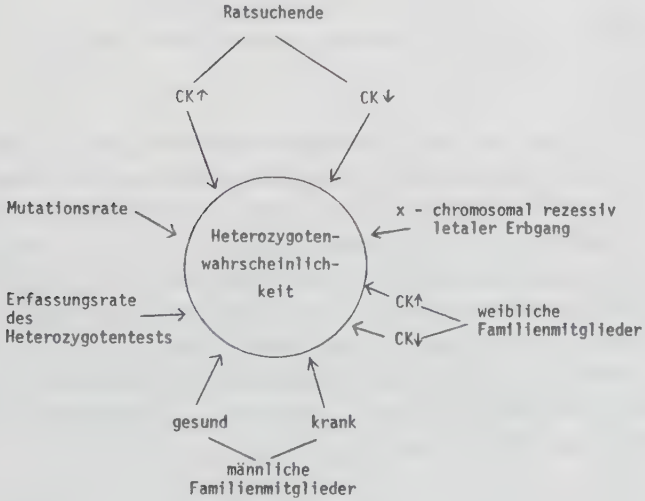


Abb. 3 Das Computerprogramm PEDIG

3.6 Definitionen und Nomenklatur

Wie die meisten Autoren teilten auch wir die weiblichen Verwandten unserer Patienten in sichere und mögliche Überträgerinnen ein:

Als sichere Überträgerinnen wurden definiert:
- alle Frauen mit mindestens einem erkrankten Sohn und einem weiteren erkrankten männlichen Verwandten oder
- alle Frauen mit mindestens zwei erkrankten Söhnen.

Als mögliche Überträgerinnen wurden definiert:
- Frauen mit einem erkrankten Sohn und keinem weiteren erkrankten Verwandten sowie
- alle anderen weiblichen Verwandten der Patienten der mütterlichen Linie.

Diese Einteilung ist unabhängig vom Ergebnis des Heterozygotentests.

Nach Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit mit Hilfe der CK-Bestimmung und der Stammbaumauswertung bezeichneten wir die Frauen und Mädchen mit einem Heterozygotenrisiko über 50% als "wahrscheinliche Konduktorinnen" oder als "Frauen mit hohem Heterozygotenrisiko", diejenigen mit einer Heterozygotenwahrscheinlichkeit unter 50% als "wahrscheinlich keine Konduktorin" oder als "Frauen mit geringem Heterozygotenrisiko".
Bei der Beurteilung des Heterozygotentests werteten wir den Test als pathologisch, wenn mindestens einer der drei CK-Meßwerte über der 95. Perzentile (57 U/l) lag.

4. Ergebnisse

4.1 Häufigkeit und klinische Daten

Wir fanden zu Beginn unserer Untersuchung, im Jahre 1982, 42 an Muskeldystrophie vom Typ Duchenne erkrankte Patienten. Inzwischen wurde bei 14 weiteren Kindern die Diagnose "Muskeldystrophie vom Typ Duchenne" gestellt, so daß wir z.Zt. (1984) 56 Patienten in Berlin kennen. In den Jahren zwischen 1962 und 1982 wurden in Berlin insgesamt 416.334 Kinder geboren, davon 224.126 Knaben. Hieraus ergibt sich in Berlin eine Häufigkeit der DMD von etwa 1:4000 männliche Geburten. Abb. 4 gibt eine Übersicht über die Altersstruktur und die klinischen Krankheitsstadien (nach Vignos/Aebi) der Patienten im Jahre 1982.

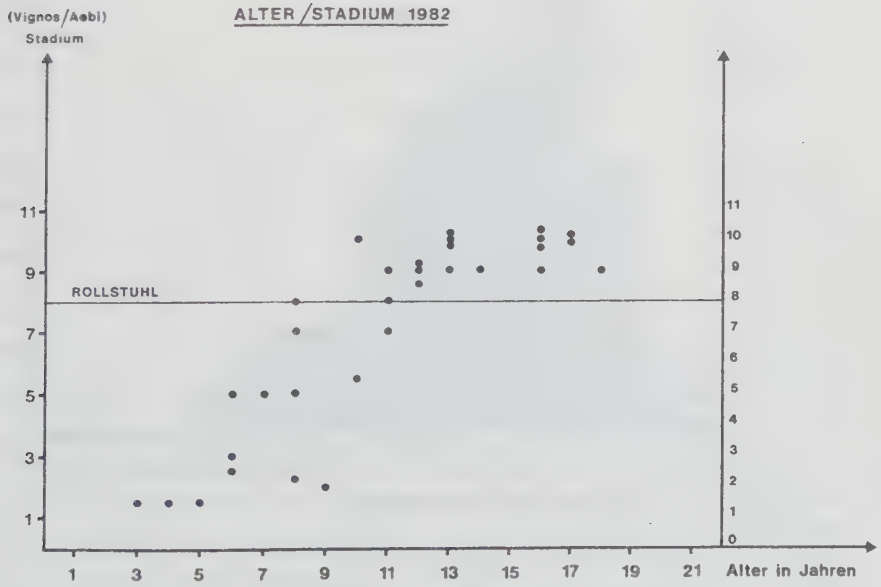


Abb. 4

Abb. 5 zeigt das jeweilige Alter der Knaben bei Diagnosestellung. Bei einem Kind wurde die Diagnose bereits im Alter von 2 1/2 Jahren gestellt. Die meisten Kinder waren 4 und 5 Jahre alt, ein Kind war bereits 10 Jahre alt, als die Diagnose gestellt wurde.

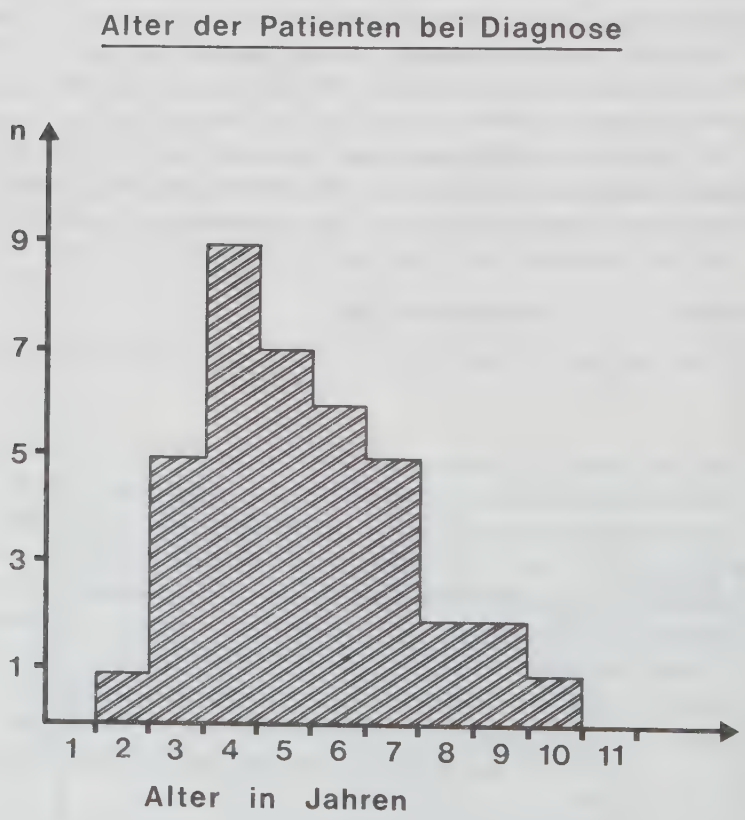


Abb. 5 Alter der Patienten bei Diagnose

Die Abb. 6 und 7 zeigen die Serum-CK-Werte der Patienten. In Abb. 6 sind sie gegen das Alter, in Abb. 7 gegen die jeweiligen Krankheitsstadien aufgetragen. Zu Beginn der klinischen Symptomatik liegen die CK-Werte hoch in den Tausendern (U/l) und fallen dann kontinuierlich auf normale bis mäßig erhöhte Werte in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien gegen das 14./15. Lebensjahr ab.

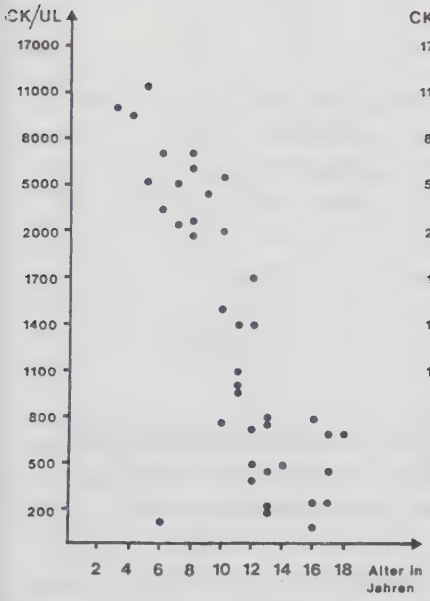


Abb. 6

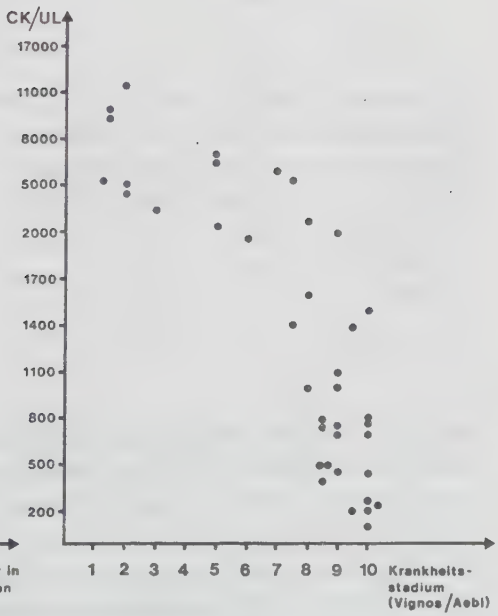


Abb. 7

4.2 Heterozygotenfrequenz

4.2.1 Übersicht

Tab. 1 zeigt in einer Übersicht die Ergebnisse der CK-Aktivitätsbestimmung und Heterozygotenrisikoberechnung bei den weiblichen Verwandten der Patienten.

Insgesamt untersuchten wir 36 Stammbäume und bestimmten bei 122 Frauen und Mädchen die CK-Aktivität im Serum.

Tab. 1

	Anzahl n	CK↑	Heterozygotenrisiko >50%
Mütter	39	19 = 49%	25 = 64%
Großmütter	17	6 = 35%	6 = 35%
Schwestern	28	14 = 50%	14 = 50%
Tanten	21	3 = 14%	2 = 9%
Cousinen	8	2 = 25%	1 = 12%
andere	9	3 = 33%	2 = 22%
gesamt	122	47 = 38%	50 = 41%

Bei 47 = 38% der Verwandten fanden wir erhöhte Serum-CK-Werte. Unter Einbeziehung der Informationen aus dem Stammbaum ergab sich bei 50 = 41% ein über 50%iges Heterozygotenrisiko.

Im folgenden sind die Ergebnisse der Mütter, Großmütter, Schwestern, Tanten und Cousinen noch einmal einzeln aufgeführt, wobei die Aufteilung in mögliche und sichere Überträgerinnen (siehe Def. 3.6) berücksichtigt wurde.

4.2.2 Mütter

Tab. 2

	Anzahl n	CK↑	Heterozygoten-risiko >50%
sichere Überträgerinnen	11	8 = 73%	11 = 100%
mögliche Überträgerinnen	28	11 = 39%	14 = 50%
gesamt	39	19 = 49%	25 = 64%

Von den 39 untersuchten Müttern waren 11 definitionsgemäß sichere Überträgerinnen (siehe Tab. 2). Bei 8 dieser Frauen war die CK-Aktivität im Serum mäßig bis deutlich (60-600 U/l) erhöht. Mit der Bestimmung der Serum-CK erfaßten wir also 73% der sicheren Überträgerinnen als richtig positiv.

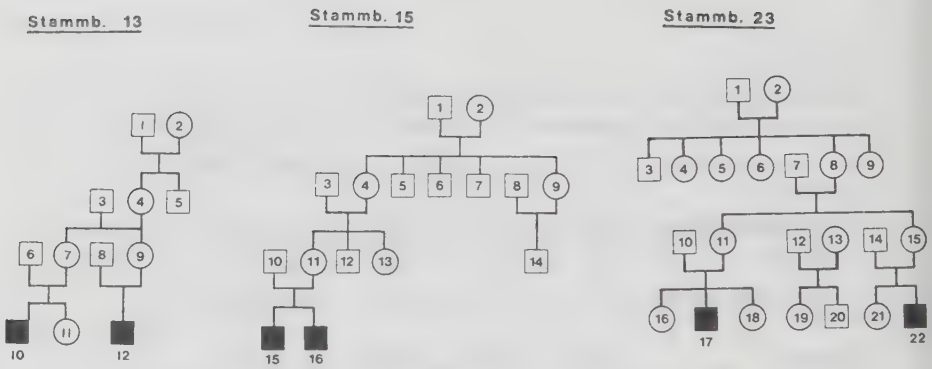


Abb. 8 (Stammb. 13, 15, 23)

Abb. 8 zeigt die Stammbäume der drei sicheren Überträgerinnen mit normalen CK-Werten. In den Stammbäumen 13 und 23 haben jeweils zwei Schwestern je einen erkrankten Sohn. Die sichere Überträgerin Nr. 7 aus Stammbaum 13 hatte im Durchschnitt um 20 U/l niedrigere CK-Werte als ihre Schwester Nr. 9, die zwei Werte im oberen Normbereich und einen leicht erhöhten Wert hatte.

Ähnlich verhielt es sich bei den sicheren Überträgerinnen Nr. 11 und Nr. 15 aus Stammbaum 23. Während die Mutter Nr. 11 drei völlig unauffällige Werte im unteren Normbereich aufwies, fanden wir bei ihrer Schwester Nr. 15 zwei Werte im oberen Normbereich und einen mäßig erhöhten CK-Wert.

In Stammbaum Nr. 15 ist Ind. 11 die Mutter zweier erkrankter Söhne. Während wir bei ihr drei normale CK-Werte im Serum fanden, hatte ihre kinderlose Schwester drei deutlich pathologische Werte.

Von den 28 definitionsgemäß möglichen Konduktorinnen hatten 11 = 39% eine erhöhte CK-Aktivität im Serum und ein Heterozygotenrisiko über 50%. Zusätzlich wurden drei mögliche Konduktorinnen mit jeweils drei unauffälligen CK-Werten als wahrscheinliche Konduktorinnen identifiziert (siehe Abb. 9):

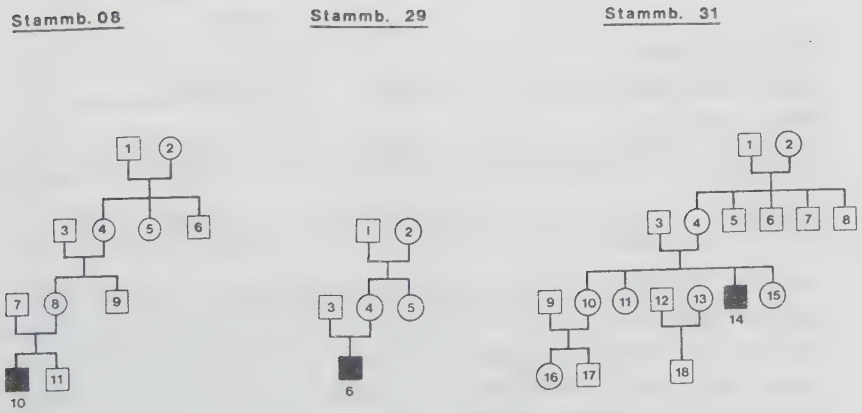


Abb. 9 (Stammb. 8, 29, 31)

Das Heterozygotenrisiko der Mutter Nr. 8 aus Stammbaum 8 und der Mutter Nr. 4 aus Stammbaum 29 erhöhte sich durch die pathologischen CK-Werte der Großmütter (Nr. 4 bzw. Nr. 2).

Die mögliche Überträgerin Nr. 4 aus Stammbaum 31 wurde durch ihre Tochter Nr. 15, die hoch pathologische CK-Werte aufwies, als wahrscheinliche Konduktorin ausfindig gemacht.

Von den 28 Müttern isolierter Fälle hatten somit 14 (= 50%) ein über 50%iges Heterozygotenrisiko. Die Heterozygotenfrequenz unter allen Müttern lag bei 64%.

4.2.3 Großmütter

Tab. 3

	Anzahl n	CK↑	Heterozygotenrisiko >50%
Mütter sicherer Überträgerinnen	3	2 = 67%	3 = 100%
Mütter möglich. Überträgerinnen	14	4 = 27%	3 = 21%
gesamt	17	6 = 35%	6 = 35%

Tabelle 3 zeigt die Untersuchungsergebnisse der Großmütter. Leider konnten wir nur 17 Großmütter der Patienten untersuchen. Von den 3 Großmüttern, deren Töchter sichere Überträgerinnen waren, hatten 2 = 67% erhöhte CK-Meßwerte. Die dritte Großmutter mit normalem CK-Wert war Mutter zweier sicherer Überträgerinnen und hatte daher ein Heterozygotenrisiko von 99%.

14 Großmütter waren die Mütter definitionsgemäß möglicher Überträgerinnen. Bei 4 von ihnen fanden wir erhöhte CK-Aktivitäten im Serum.

Stammb. 08

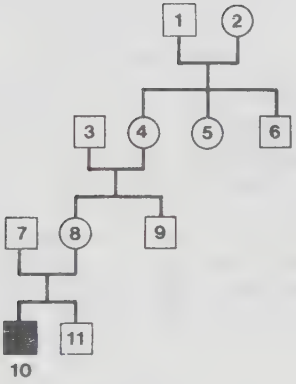


Abb. 10 (Stammb. 08)

Die Großmutter Nr. 4 in Stammbaum 08 mit pathologisch hohen CK-Werten hatte aufgrund eines gesunden Bruders, eines gesunden Sohnes und Enkels sowie aufgrund der normalen CK-Werte ihrer Tochter rechnerisch ein unter 50%iges Heterozygotenrisiko. Da ihre CK-Werte jedoch sehr hoch im pathologischen Bereich lagen, was in dem Programm nicht berücksichtigt werden konnte, gingen wir bei der genetischen Beratung der Familie doch von dem Überträgerinnenstatus der Großmutter aus. Auch wurde ihre Tochter, die Mutter Ind. Nr. 8 durch die pathologischen Werte ihrer Mutter als Konduktorin identifiziert.

Insgesamt hatten 6 der 17 Großmütter (= 35%) ein Heterozygotenrisiko von über 50%.

4.2.4 Schwestern

Tab. 4

	Anzahl n	CK↑	Heterozygotenrisiko >50%
Töchter sicherer Überträgerinnen	11	7 = 64%	7 = 64%
Töchter möglicher Überträgerinnen mit CK	10	6 = 60%	6 = 60%
Töchter möglicher Überträgerinnen mit CK	7	1 = 14%	1 = 14%
gesamt	28	14 = 50%	14 = 50%

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der 28 Schwestern der Patienten, deren Serum-CK-Aktivität wir untersuchten.

11 der Mädchen waren die Töchter sicherer Überträgerinnen (siehe Anhang Stammbäume 11, 13, 20, 23, 33). Von ihnen hatten 7 = 64% erhöhte CK-Werte im Serum und wurden als wahrscheinliche Konduktorinnen identifiziert.

Stammb. 33

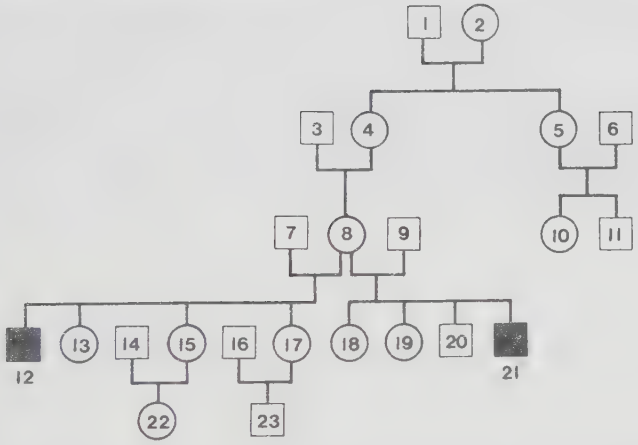


Abb. 11 (Stammb. 33)

Als Beispiel sei Familie Nr. 33 (siehe Abb. 11) kurz besprochen.

Die Mutter (Ind. Nr. 8) ist definitionsgemäß sichere Überträgerin, da sie - aus verschiedenen Ehen - zwei an DMD erkrankte Söhne hat. Bei der Untersuchung ihrer Serum-CK zeigten sich zwei leicht erhöhte und ein normaler Wert. Zwei ihrer fünf Töchter, Ind. Nr. 13 und 19, hatten normale CK-Werte, wodurch deren Heterozygotenrisiko von ursprünglich 50% auf 26% gesenkt wurde. Die drei übrigen Schwestern hatten jeweils einen erhöhten CK- Wert. Bei Ind. Nr. 18 erhöhte sich das Heterozygotenrisiko durch den pathologischen CK-Wert von 50% auf 93%. Ihre Halbschwester Ind. Nr. 17 hatte aufgrund eines gesunden Sohnes

ein etwas geringeres Risiko von 87%. Die Heterozygotenwahrscheinlichkeit der Schwester Ind. Nr. 15 steigerte sich aufgrund der erhöhten CK-Werte ihrer Tochter auf 99%.

17 der Mädchen waren die Töchter definitionsgemäß möglicher Konduktorinnen (siehe Anhang Stammbäume: 2,3,7,14,17,21,22,28, 31,32,34). Die Mütter von 10 dieser Mädchen hatten erhöhte CK-Werte. Unter diesen 10 Mädchen befanden sich 6 = 60% mit ebenfalls erhöhten CK-Werten und einem über 50%igen Heterozygotenrisiko.

Stammb. 07

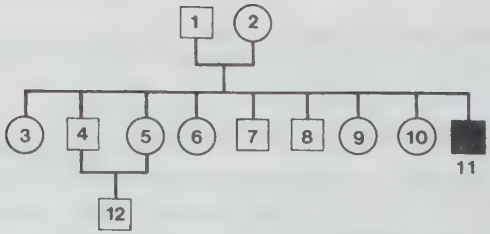


Abb. 12 (Stammb. 07)

Stammbaum 07 (Abb. 12) zeigt eine definitionsgemäß mögliche Überträgerin (Ind. Nr. 2) mit einem hoch pathologischen CK-Wert. Bei drei ihrer Töchter (Ind. Nr. 3,6,9) fanden wir ebenfalls sehr hohe Serum-CK-Werte und errechneten ein Heterozygotenrisiko von jeweils 93%. Eine Tochter hatte einen im unteren Normbereich liegenden CK-Wert und ist mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Überträgerin.

Insgesamt waren von den 17 Schwestern "isolierter Erkrankungsfälle" 7 = 41% mit über 50%iger Wahrscheinlichkeit Überträgerinnen. Die Heterozygotenfrequenz unter allen 28 Schwestern lag bei 50%.

4.2.5 Tanten

Tab. 5

	Anzahl n	CK↑	Heterozygotenrisiko > 50%
Schwestern sicherer Überträgerinnen	4	2 = 50%	2
Schwestern möglicher Überträgerinnen mit hohem Heterozygotenrisiko	6	-	-
Schwestern möglicher Überträgerinnen mit geringem Heterozygotenrisiko	11	1	-
gesamt	21	3 = 14%	2 = 10%

Von den 21 untersuchten Tanten der an DMD erkrankten Knaben waren 4 die Schwestern sicherer Überträgerinnen. Von diesen hatten zwei erhöhte CK-Werte und ein Heterozygotenrisiko von über 50% (siehe Anhang Stammbaum 11 und 15).

Stammb. 05

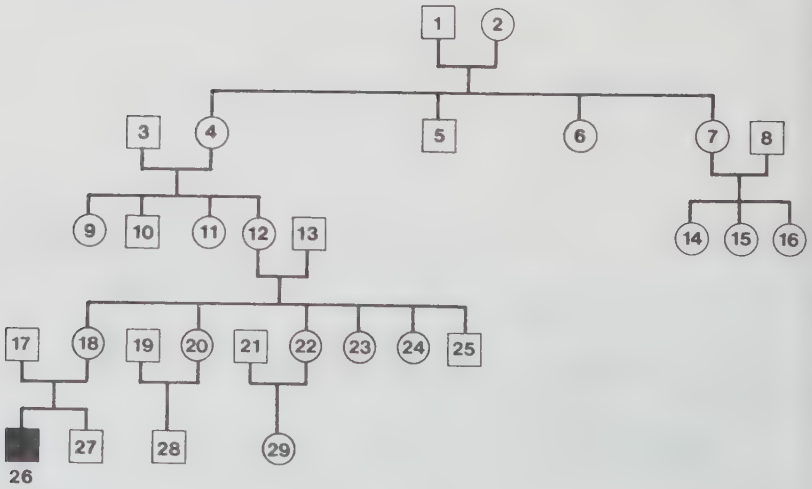


Abb. 13 (Stammb. 05)

Unter den restlichen Tanten fanden wir bei einer einen leicht erhöhten CK-Wert (siehe Ind. Nr. 20, Stammbaum 5, Abb. 13). Sie war die Schwester einer möglichen Überträgerin mit geringem Heterozygotenrisiko, hatte drei weitere Schwestern mit Normalwerten, einen gesunden Bruder und einen gesunden Sohn. Sie ist mit hoher Wahrscheinlichkeit trotz des erhöhten CK-Wertes keine Konduktorin und gehört vermutlich zu den 0,5% Nicht-Überträgern mit pathologischen CK-Werten.

Die Heterozygotenfrequenz unter den 21 untersuchten Tanten lag insgesamt bei 10%.

4.2.6 Cousinen

Tab. 6

	Anzahl n	CK↑	Heterozygotenrisiko >50%
Cousinen	8	2 = 25%	1 = 12%

Zwei von 8 untersuchten Cousinen hatten je einen von drei CK-Werten erhöht (siehe Anhang, Stammb. 20 und 36).
Die Cousine Nr. 16 in Stammbaum 36 hatte jedoch aufgrund der niedrigen Werte ihrer Mutter und zweier gesunder Brüder ein Heterozygotenrisiko von nur 3%. Ihr erhöhter CK-Wert ist eventuell durch körperliche Anstrengung vor der Blutentnahme zu erklären. Die Heterozygotenfrequenz unter den 12 Cousinen betrug 12%.

4.2.7 Weitere Verwandte

Tab. 7

	Anzahl n	CK↑	Heterozygoten-risiko >50%
weitere Verwandte	9	3 = 33%	2 = 22%

Unter den 9 weiter entfernt verwandten weiblichen Angehörigen der Patienten fanden wir zwei mit einem Heterozygotenrisiko über 50% (= 22%).

Bei zwei Urgroßcousinen (Ind. 20, Stammb. 24 und Ind. 19, Stammbaum 36), die aufgrund ihres fernen Verwandtschaftsgrades und der Vielzahl gesunder Familienangehöriger nur ein minimales Heterozygotenrisiko hatten, fanden wir neben zwei Normalwerten jeweils einen pathologischen CK-Wert. Als Ursache sind auch hier körperliche Anstrengung oder ein Muskeltrauma vor der Blutentnahme denkbar. Bei der Mutter der Urgroßcousine Nr. 20 aus Stammbaum 24 erhöhte sich das Heterozygotenrisiko durch den einen pathologischen Wert der Tochter dennoch auf etwas über 50%, was jedoch bei dem Alter der Mutter keine praktische Konsequenz für die genetische Beratung mehr hatte.

4.3 Neumutationsrate bei DMD-Patienten in Berlin

Eine Neumutation muß bei einem Patienten angenommen werden, wenn er als einziger in der Familie an Muskeldystrophie erkrankt ist und alle anderen Verwandten, einschließlich der Mütter, mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Genträger sind.

Je mehr gesunde männliche Familienmitglieder und je mehr weibliche Nicht-Genträgerinnen in der Familie existieren, mit desto höherer Wahrscheinlichkeit kann eine Neumutation bei einem Patienten angenommen werden.

Dies war bei 14 unserer 41 Patienten der Fall. Ihre Mütter waren mit 64% bis 99%iger Sicherheit keine Genträgerinnen. Dies entspricht für die von uns in Berlin untersuchten Patienten einer Neumutationsrate von 34%.

5. Diskussion

5.1 Andere Heterozygotentests

Das Ziel dieser Arbeit war es, in dem begrenzten Gebiet Westberlins die Überträgerinnen der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne zu identifizieren und genetisch zu beraten.

Seit der x-chromosomal rezessive Erbgang der DMD bekannt ist, wurden eine Vielzahl von Heterozygotentests zur Identifizierung der Überträgerinnen vorgestellt. Problematisch bei allen diesen Tests ist, daß sämtliche histologischen, biochemischen oder klinischen Veränderungen, die man bei den sicheren Überträgerinnen findet, von Fall zu Fall in ganz unterschiedlicher Ausprägung vorhanden sind. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, daß es sich bei diesen Veränderungen stets um mehr oder minder indirekte Folgen des bisher noch unbekannten Primärdefektes handelt. Außerdem bleibt nach der Lyon-Hypothese (76) in jeder Körperzelle weiblicher Individuen nur eines der beiden x-chromosomen genetisch aktiv, während das andere sich zum "Barr Körperchen" zurückbildet. Diese Inaktivierung findet vermutlich um den 14. Embryonaltag statt und trifft wahllos das von der Mutter oder das vom Vater geerbte x-Chromosom. Für die Konduktorinnen der DMD bedeutet dies, daß sie aus einem Mosaik gesunder und mutierter x-Chromosomen bestehen. Je mehr kranke x-Chromosomen inaktiviert sind, desto weniger zeigt die Überträgerin die Symptome der Krankheit. Dies hat zur Folge, daß trotz eines negativ ausgefallenen Heterozygotentests der Überträgerinnenstatus niemals ganz ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 8 gibt eine Zusammenstellung verschiedener Heterozygotentests, die im folgenden kurz erläutert werden.

Tabelle 8

1. Serum-Creatin-Kinase
2. andere Serumenzyme (Pyruvat-Kinase, Aldolase, LDH, GOT, GPT)
3. Polyribosomale Proteinsynthese
4. Serumproteine (Haemopexin, Myoglobin)
5. Muskelbiopsie
6. Elektromyographie
7. Elektrokardiographie
8. Reduktion des "Lymphocyte Capping"
9. Veränderungen an Erythrozyten
10. klinische Merkmale
11. Sonographie / CT
12. In Zukunft: Gentechnologie

Neben der CK wurden eine Reihe anderer Enzyme, wie der Aldolase, Lactatdehydrogenase, GOT, GPT und Pyruvatkinase erhöht im Serum sicherer Überträgerinnen der DMD nachgewiesen. Vergleichende Untersuchungen ergaben jedoch gegenüber der CK-Bestimmung eine höhere Anfälligkeit dieser Enzyme für Störfaktoren wie Hämolyse, Temperaturschwankungen und Lagerungszeiten. Ebenso wurden eine geringere Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sowie eine größere Überlappung der Meßwerte gesunder Kontrollpersonen und sicherer Überträgerinnen festgestellt (114, 112).

Ionasescu et al. konnten bei Überträgerinnen der DMD in vitro eine signifikant erhöhte ribosomale Proteinsynthese nachweisen. Diese Methode hatte, bei allerdings erheblich größerem methodischen Aufwand, eine höhere Erfassungsrate als die CK-Bestimmung (64).

Hilfreich bei der Heterozygotensuche erwies sich auch die Bestimmung der Proteine Myoglobin und Hämopexin im Serum fraglicher Überträgerinnen (138, 97).

Bereits seit über zwanzig Jahren sind histologische Veränderungen der Muskulatur bei Überträgerinnen der DMD bekannt (38). So befinden sich in dem Biopsiematerial Muskelfaserhypertrophien und -atrophien, hyaline Degenerations- und Regenerationsherde sowie nekrotische Muskelfasern enthaltende Phagozyten. Dubowitz et al. untersuchten die Muskelbiopsien einer großen Anzahl sicherer Überträgerinnen und gesunder Kontrollpersonen (21,25). Sie stellten eine Liste histologischer Parameter zur Trennung von Konduktorinnen und Nichtgenträgerinnen zusammen. Als invasive Methode eignet sich die Muskelbiopsie jedoch weniger als allgemeiner Heterozygotensuchtest, sondern vielmehr zur Be- oder Entkräftigung eines z.B. durch CK-Bestimmung entstandenen Verdachts.

Auch elektromyographisch konnten bei Überträgerinnen der DMD Veränderungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen gefunden werden. Besonders Messungen der absoluten Refraktärzeit von Muskelfasern (12) sowie der Dauer und Anzahl der Aktionspotentiale (125, 54, 49) und die Analyse der Interferenzmuster (132, 87) gaben Hinweise auf den Heterozygotenstatus.

Parallel zu Beobachtungen an Patienten-Erythrocyten fand man auch bei Überträgerinnen der DMD strukturelle und funktionelle Veränderungen an den Erythrocyten. Bei den Konduktorinnen wurde z.B. ein höherer Anteil von Stomatozyten gefunden sowie eine verminderte Phosphorylierung der Erythrozyten durch bestimmte Proteinkinasen (Spectrum II) (107, 111, 131).

Die Verminderung des "Capping Phänomens" an Lymphocyten von Patienten und Überträgerinnen der DMD wurde als geeigneter Heterozygotentest mit einer fast 100%igen Erfassungsrate beschrieben (126, 102, 103, 59). Andere Untersucher konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen (110, 115, 55, 3).

Einige Autoren empfehlen bei der Frage nach dem Heterozygotenstatus einer fraglicher Konduktorin, auch klinische Merkmale zu berücksichtigen (107, 71). Etwa 8% der Überträgerinnen zeigen klinische Krankheitssymptome wie eine Hypertrophie der Wadenmuskulatur oder eine leichte Muskelschwäche. Häufig befinden sich mehrere dieser "klinisch manifesten" Überträgerinnen innerhalb eines Stammbaumes (92, 98). Die Serum CK-Werte dieser Frauen liegen für gewöhnlich hoch im pathologischen Bereich, und die betroffenen Muskeln zeigen histologische Veränderungen (93, 133). Einige Überträgerinnen weisen, wie die erkrankten Knaben, typische Veränderungen im EKG auf (35). Im Zuge der Weiterentwicklung und -verbreitung der Sonographie und Computertomographie wurde versucht, mit diesen Methoden auch Erkrankungen der Muskulatur zu diagnostizieren. Inwieweit diese Techniken zu der Identifizierung von Konduktorinnen beitragen können, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Ob eine Kombination mehrerer dieser Einzeluntersuchungen die Heterozygoten-Erfassungsrate erhöht, oder ob sie nicht vielmehr durch Überinterpretation einzelner pathologischer Werte zu einer Überdiagnostik führt, ist umstritten (107, 124, 100, 111, 59, 134, 89).

Mit Hilfe gentechnologischer Methoden wird es in absehbarer Zeit möglich sein, verläßlichere Aussagen zu dem Heterozygotenstatus einer Ratsuchenden zu machen sowie eine pränatale Diagnostik x-chromosomal vererbter Muskelerkrankungen durchzufüh-

ren. Die DNA-Refraktionstechnik eröffnet die Möglichkeit, das mutierte Gen direkt zu untersuchen und eventuell den zugrundeliegenden biochemischen Defekt zu finden.

Restriktionsenzyme sind Endonucleasen, die den DNA-Doppelstrang entlang einer für jedes Restriktionsenzym jeweils spezifischen Basensequenz spalten. Bisher wurden über 150 solcher sequenzspezifischer Endonucleasen beschrieben. Mit Hilfe dieser Enzyme ist es möglich, einen aus mehreren zehntausend Basenpaaren bestehenden DNA-Strang in Fragmente von durchschnittlich etwa 70 Basenpaaren zu zerlegen. Die Anfangssequenzen dieser Bruchstücke sind entsprechend der verwendeten Restriktionsenzyme bekannt. Diese relativ kurzen Fragmente können nun der weiteren Sequenzanalyse zugeführt werden, mit bereits aus der RNA-Sequenzierung bekannten Methoden (142). Für die Identifizierung eines vollständigen Gens muß nach erfolgter Sequenzanalyse der Fragmente deren Reihenfolge innerhalb des ursprünglichen DNA-Stranges ermittelt werden (142, 143, 144).

5.2 Serum-Creatin-Kinase

Von den bisher zur Verfügung stehenden Heterozygotentests hat sich die Bestimmung der Serum-CK am besten bewährt. Die Erfassungsrate liegt nach übereinstimmenden Ergebnissen zwischen 60% und 80% (siehe Tab. 9).

Tab. 9

Autor		Prozentsatz sicherer Konduktorinnen mit erhöhter CK
Thompson et.al.	'67	65%
Thomsen	'69	86%
Gardner-Med.	'69	75%
Zatz et.al.	'76	62%
Danielli	'77	70%
Moser	'71,'77	65%
Roses	'77	72%
Ionasescu	'80	60%
Emery	'80	65%
eigene Untersuchung	'83	73%

Es wurde immer wieder versucht, die Identifikationsrate der Konduktorinnen von ca. 2/3 durch Veränderungen der Untersuchungsbedingungen zu erhöhen.
Anhand mehrerer Studien wurde z.B. der Einfluß von Muskelarbeit auf den Serum-CK-Spiegel der Überträgerinnen diskutiert. Während mehrere Autoren bei gesicherten Konduktorinnen nach körperlicher Belastung einen höheren Anstieg der Serum-CK feststellten als bei gesunden Kontrollpersonen (37, 93), fanden andere keinen signifikanten Unterschied zwischen Überträgerinnen und Kontrollpersonen (61, 121, 60). Neue Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen am Fahrradergometer (41, 56) scheinen einen Enzymanstieg bei Konduktorinnen zu bestätigen. Aufgrund der noch herrschenden Unklarheit schien uns der praktikablere Weg zu sein, unsere Probanden unter Alltagsbelastung zu untersuchen. Wir achteten darauf, daß 48 Stunden vor der Blutentnahme keine größere körperliche Anstrengung stattgefunden hatte.

Wichtig bei der Beurteilung der Serum-CK-Werte fraglicher Konduktorinnen im gebärfähigen Alter ist die Tatsache, daß bei Frauen in den ersten Schwangerschaftsmonaten deutlich niedrigere Werte gemessen wurden als normalerweise. Für eine zuverlässige Beurteilung der CK-Werte muß daher eine Schwangerschaft ausgeschlossen sein.

Offensichtlich hat auch das Alter der fraglichen Überträgerinnen zum Zeitpunkt der CK-Bestimmung Einfluß auf die Höhe der Erfassungsrate. Beckmann und Scheuerbrandt (6) beobachteten sehr hohe CK-Werte bei möglichen Überträgerinnen im Kindesalter. Andere Studien verglichen die CK-Werte möglicher Überträgerinnen verschiedener Altersgruppen mit dem gleichen genetischen Risiko. Unter den Jugendlichen fanden sie einen deutlich höheren Prozentsatz mit erhöhten CK-Werten als unter den Erwachsenen (120, 136, 90, 72, 95, 100, 135).

Moser beobachtete über zehn Jahre hinweg die CK-Werte möglicher Überträgerinnen und fand bei den Probandinnen, die zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung unter 20 Jahre alt waren, einen Abfall der Werte mit dem Alter (89). Fragliche Konduktorinnen sollten daher - nach der gegenwärtigen Auffassung - nach Möglichkeit bereits im Kindes- und Jugendalter untersucht werden.

Auf eine mögliche Korrelation der Höhe der Serum-CK-Werte der einzelnen Überträgerinnen innerhalb eines Stammbaumes wiesen Sibert und Harper (112) hin. Auch wir fanden eine solche Übereinstimmung innerhalb einzelner Familien. So lagen z.B. die CK-Werte der vermutlichen Überträgerinnen aus Stammbaum 07 alle weit im pathologischen Bereich, während die weiblichen Familienmitglieder in Stammbaum 06 alle extrem niedrige Serum-CK- Werte zeigten. Andererseits fanden wir auch Familien, bei denen eine große Diskrepanz zwischen den Werten der einzelnen Mitglieder bestand, z.B. zwischen Mutter und Tochter aus Stammbaum 31, die vermutlich beide Überträgerinnen der DMD sind.

Sollte es eine solche Korrelation innerhalb einzelner Familien geben, hätte dies einen erheblichen Einfluß auf die Interpretation besonders grenzwertiger CK-Meßergebnisse. Ein gerade noch normaler Wert einer möglichen Überträgerin könnte in Familien, deren sichere Überträgerinnen hochpathologische CK-Werte hätten, viel eher als normal gewertet werden, als in einer Familie, deren sichere Überträgerinnen nur leicht erhöhte oder normale Werte hätten.

5.3 Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit

1968 entwickelten Emery und Morten eine Formel zur Berechnung der Heterozygotenwahrscheinlichkeit möglicher Überträgerinnen mit normaler Serum CK (36). Hierbei wurden neben den CK-Werten der Konsultierenden die Werte ihrer Mutter, die Anzahl gesunder Brüder und Söhne sowie das Verwandtschaftsverhältnis zwischen Konsultierender und erkranktem Familienmitglied berücksichtigt. 1977 erweiterten Emery und Holloway diese Formel, indem sie zusätzlich die CK-Werte gesunder Schwestern und Töchter in die Heterozygotenrisikoberechnung miteinbezogen (33). Bei größeren Stammbäumen werden diese Berechnungen jedoch sehr kompliziert und damit anfällig für Fehler. Hier hat sich das, auf dem gleichen Prinzip beruhende, Computerprogramm PEDIG unserer Meinung nach gut bewährt, indem es die Ergebnisse des Heterozygotentests durch alle aus dem Stammbaum zu erhaltenen Informationen ergänzt und hieraus die Heterozygotenwahrscheinlichkeit errechnet.

Ein Problem der Methode liegt darin, daß das Programm - aufgrund des Fehlens einer engen Korrelation zwischen der Höhe des CK-Wertes und der Heterozygoteneigenschaft - nicht berücksichtigen kann, wie hoch im pathologischen bzw. wie tief im Normbereich der CK-Wert einer Konsultierenden liegt. Es wird also nicht unterschieden, ob eine fragliche Überträgerin einen

CK-Wert von 90 U/l oder von 900 U/l hat. Daher ist es sehr wichtig, daß jedes Labor für sich anhand einer ausreichend großen Kontrollgruppe die Grenze zwischen normalem und pathologischem Bereich bestimmt.

Mit Einführung des Computerprogrammes PEDIG an unserer Klinik haben wir einen Anamnesebogen entworfen, auf dem einige klinische Daten des Patienten, der Stammbaum und die CK-Werte des Patienten und der Angehörigen eingetragen werden. Die Informationen werden anschließend codiert und können dann zur Bestimmung des Heterozygotenrisikos direkt in den Rechner eingegeben werden. Abb. 14 zeigt einen solchen für Stammbaum 09 ausgefüllten Anamnesebogen.

Muskeldystrophie vom Typ Duchenne - Anamnesebogen

Name: Michael E. Datum: 4. 5. 82
Geburtsdatum: 28. 10. 72
freies Sitzen: 12. Monat
freies Stehen: 20. Monat
freies Laufen: 2 - 3 Jahre

I. Stammbaum der mütterlichen Aszendenz

eine Zeile = eine Generation

Symbole: weiblich = ○
männlich = □

Phänotyp: gesund = □
krank = ■
unbekannt = ▨

Individuen durchnummerieren: von links oben nach rechts unten
für jedes Individuum Alter (links unten)
Ck-Werte (rechts
und Individuum-Nr. (links oben) angeben:

Ind.Nr.
○ CK-Werte
Alter "

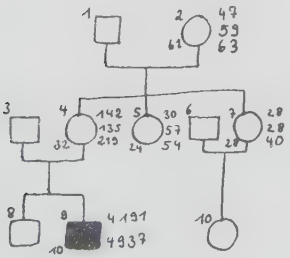


Abb. 14

II. Verschlüsselung

Ind.Nr.	Nr.des Vaters	Nr.der Mutter	Geschlecht ♂=1, ♀=2	Phänotyp gesund=1 krank =2 unbek.=0	Heterozygoten-test: CK↑ = 0,0500,670 CK↓ = 0,9500,333
1	-	-	1	1	
2	-	-	2	1	0,0500,670
3	-	-	1	1	
4	1	2	2	1	0,0500,670
5	1	2	2	1	0,9500,333
6	-	-	1	1	
7	1	2	2	1	0,9500,333
8	3	4	1	1	
9	3	4	1	2	
10	6	7	2	1	

Abb. 14

5.4 Häufigkeit

Wir errechneten in Berlin eine Frequenz der DMD von 1:4000 Knabengeburten. Unter der Vorstellung, einzelne Patienten nicht erfaßt zu haben, und daß besonders in den Jahren vor 1972 ein Teil der Kinder ohne die Diagnose DMD verstarb, erhöht sich diese Häufigkeit auf geschätzt 1:3000 bis 1:3500 männliche Geburten.

Wie aus Tab. 10 ersichtlich, stimmt diese Häufigkeitsangabe recht gut mit der anderer Autoren überein.

Tab. 10

Autor		1 Krankheitsfall auf X Knabengeburten
Morten Chung	'59	1 : 3600
Moser	'77	1 : 4000
Emery	'77	1 : 3000 - 5000
Becker	'78	1 : 4000 - 5000
Gardner-Medwin	'80	1 : 5000
Scheuerbrandt	'82	1 : 3400
eigene Untersuchung	'83	1 : 3000 - 4000

Die DMD ist demnach eine recht häufige Krankheit, und dies obwohl die erkrankten Knaben sich nicht fortpflanzen, das mutierte Gen also nicht weitergeben.

Haldane gab 1935 die Neumutationsrate u für x-chromosomal-rezessive Erbgänge mit

$$u = 1/3\ I\ (1- f)$$

an, wobei I = Häufigkeit erkrankter Knaben in der Bevölkerung und f = Fertilität bedeuten. Es muß dabei vorausgesetzt werden, daß die Häufigkeit I des Erbleidens in der Bevölkerung über Jahrzehnte hindurch als Folge des Gleichgewichts zwischen Genelimination und Neumutation konstant bleibt (Hardy-Weinberg). Da im Falle der DMD f=0 ist, wird u = 1/3 I. Das bedeutet, daß nach Haldane's Theorie ein Drittel der Erkrankungsfälle auf eine Neumutation zurückzuführen ist. Die von uns bestimmte Neumutationsrate von 34% unterstützt wie die Untersuchungen anderer Autoren die Theorie von Haldane (112, 48, 13, 16).

Eine Neumutationsrate von einem Drittel erscheint im Vergleich zu der anderer x-chromosomal rezessiv vererbter Krankheiten (Hämophilie, Lesh Nyhan-Syndrom) sehr hoch. Es wird daher diskutiert, ob eventuell verschiedene Gene für die DMD verantwortlich sind. Hierfür würde auch die Beobachtung sprechen, daß einige Patienten eine deutliche mentale Retardierung aufweisen, während die anderen eine völlig normale Intelligenz zeigen.

5.5 Genetische Beratung

Unter der Voraussetzung, daß ein Drittel aller Krankheitsfälle auf einer Neumutation beruhen, wären theoretisch zwei Drittel durch Identifikation und genetische Beratung der Überträgerinnen zu verhindern.

Unter den 122 untersuchten weiblichen Verwandten unserer Patienten fanden wir 50 vermutliche Überträgerinnen. 21 der 122 Frauen waren jenseits der Menopause, so daß die Information über ihr Heterozygotenrisiko für sie persönlich keine prakti-

sche Konsequenz mehr hatte. Von größter Bedeutung im Hinblick auf die Verhütung der Krankheit war sicherlich der große Heterozygotenanteil von 50% unter den Schwestern. Da viele von ihnen bei der Erstuntersuchung noch im Kindesalter waren, besteht bei ihnen die Möglichkeit, den Heterozygotentest während der nächsten Jahre mehrmals zu wiederholen und so die Aussagekraft zu erhöhen (90).

Für die betroffenen Frauen ist eine genetische Beratung nur dann hilfreich, wenn der Heterozygotenstatus mit möglichst hoher Wahrscheinlichkeit bestätigt bzw. ausgeschlossen werden kann. Durch die Kombination des Heterozygotentests (Serum-CK) mit den Informationen aus dem Stammbaum waren wir in der Lage, die meisten der möglichen Überträgerinnen mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit zu beraten. Wie aus Abb. 15 ersichtlich, lag bei 60% der Frauen die Heterozygotenwahrscheinlichkeit bei über 90% bzw. unter 10%. Bei 22% der möglichen Überträgerinnen lag sie in dem für eine genetische Beratung schwierigen, mittleren Risikobereich zwischen 25% und 75%.

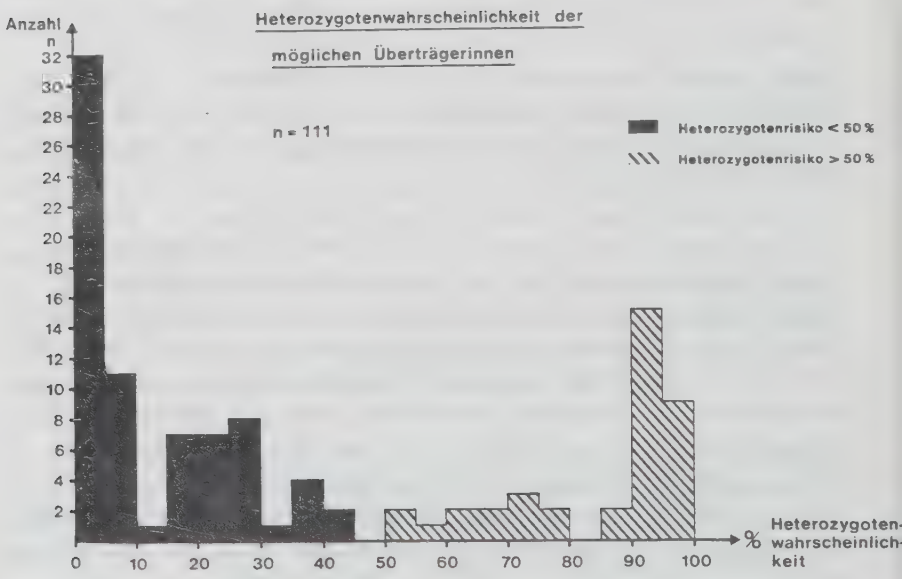


Abb. 15

In den letzten Jahren veröffentlichte Berichte von Langzeitstudien über DMD-Familien, die nach der auf den Lehrsätzen von Bayes beruhenden Methode beraten wurden, zeigen bisher gute Ergebnisse (18, 63, 134). Die genetische Beratung hatte einen umso größeren Einfluß auf die Konsultierenden, je enger ihr Kontakt zu den erkrankten Knaben, je höher ihr Heterozygotenrisiko und je ausführlicher das Beratungsgespräch war (135).

Inzwischen wurden in der Verwandtschaft der Patienten 6 Kinder geboren, darunter 4 Knaben, von denen 3 mit Sicherheit gesund sind. Bei einem Kind steht die Diagnostik noch aus.

Solange eine 100%ige Aussage zum Überträgerstatus einer Ratsuchenden nicht möglich ist, meinen wir, daß die in dieser Arbeit vorgestellte Methode der Heterozygotensuche und Beratng einen zuverlässigen und praktikablen Weg zur Verhütung der DMD darstellt.

Die von uns erstellten Stammbäume dienen der weiterführenden DMD-Forschung mit Hilfe der DNA-Refraktionstechnik.

6. Zusammenfassung

Da es bisher weder eine wirksame Therapie der DMD gibt, noch eine zuverlässige pränatale Diagnosestellung möglich ist, kommt der Identifizierung und anschließenden genetischen Beratung der klinisch gesunden, heterozygoten Überträgerinnen eine entscheidende Bedeutung hinsichtlich der Prävention der Krankheit zu. Nach der genetischen Theorie von Haldane, wonach 1/3 der Krankheitsfälle auf einer Neumutation beruhen, könnten auf diese Weise 2/3 aller Erkrankungen verhindert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde in dem relativ umschriebenen Gebiet West-Berlins die Anzahl der an DMD erkrankten Patienten ermittelt, die Konduktorinnen in der Verwandtschaft dieser Kinder identifiziert und die Neumutationsrate unter den Berliner Patienten bestimmt.

Für die Bestimmung des Heterozygotenrisikos der fraglichen Überträgerinnen verwendeten wir das Computerprogramm PEDIG, welches die Ergebnisse der CK-Bestimmung im Serum mit einer Reihe von Informationen aus dem Stammbaum kombiniert.

Bei einer Anzahl von 56 Patienten (1984) betrug die Häufigkeit der DMD in Berlin etwa 1 auf 3000-4000 männliche Geburten. Die Heterozygotenfrequenz unter den 122 weiblichen Verwandten lag bei 41%.

Die Neumutationsrate unter den Berliner Patienten lag bei 34% und entsprach damit der Theorie von Haldane.

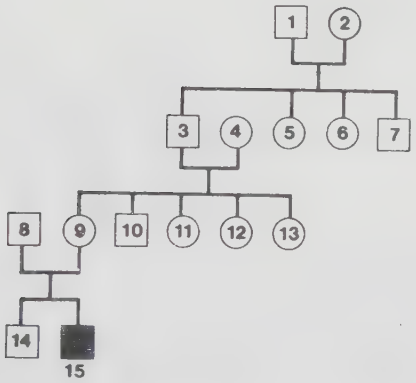
Die in der vorliegenden Arbeit angewandte Methode der Heterozygotenidentifizierung mit Hilfe des Computerprogrammes PEDIG hat sich als zuverlässig und praktikabel erwiesen und die Wichtigkeit der Untersuchung auch weiter entfernt Verwandter gezeigt.

Die untersuchten Patienten und ihre Familien werden weiterhin in der Neurologischen Poliklinik der Universitätskinderklinik Berlin betreut und die vorliegenden Ergebnisse in Zukunft durch Weiterentwicklung der DNA-Refraktionstechnik verbessert.

7. Anhang

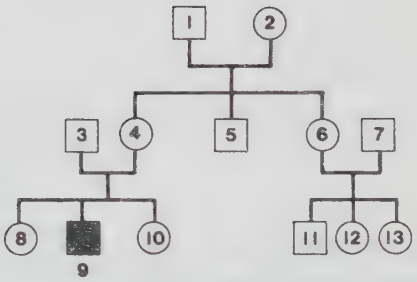
7.1 Stammbäume, Meßergebnisse, Heterozygotenrisiken

Stammb. 01



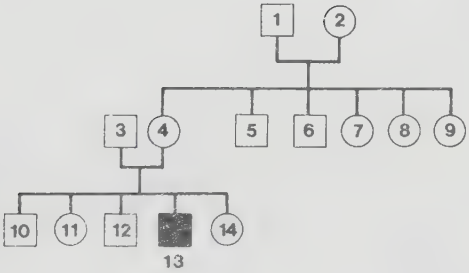
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
9	30	38 37 41	19% (37)
15	8	2629 2667	

Stammb. 02



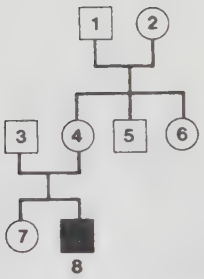
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
4	38	21 33 239	99% (58)
8	17	55 71 245	93% (29)
9	12	688 1376	
10	6	179 437 281	93% (29)

Stammb. 03



Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
4	35	29 73	66% (24)
11	14	54 57	17% (12)
13	7	130 91	
14	3	44 48	17% (12)

Stammb. 04



Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
4	38	125	95% (60)
6	43	17	6% (10)
		16	
8	7	3421	
		3997	

Stammb. 05

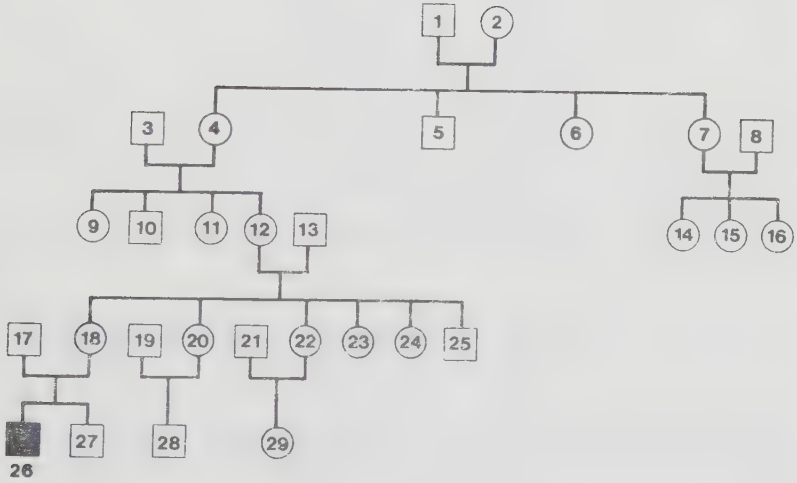
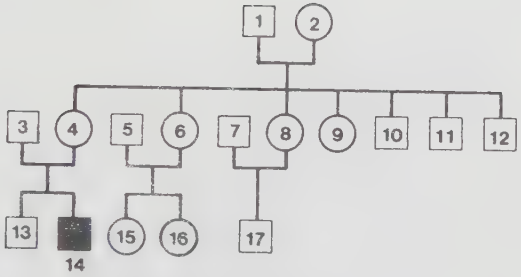


Tabelle siehe nächste Seite

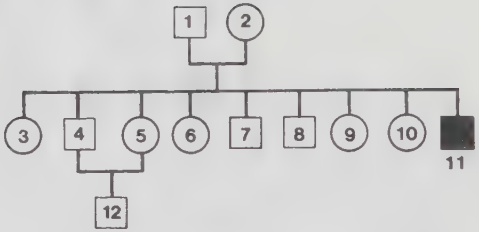
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		26	
11	35	25	1% (1)
		20	
		24	
12	60	24	2% (8)
		35	
		33	
16	50	36	1% (1)
		34	
18	32	27	16% (39)
		23	
		77	
20	28	48	2% (3)
		44	
		30	
22	26	48	1% (4)
		24	
23	19	24	1% (4)
24	14	23	1% (4)
		35	
26	12	941	
		1079	
29	9	35	1% (4)
		26	

Stammb. 06



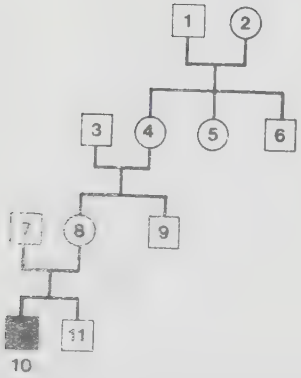
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		28	
2	65	43	1% (4)
		29	
		6	
4	31	7	15% (36)
		6	
		7	
6	2	7	1% (2)
		7	
		27	
8	26	45	1% (2)
		25	
		7	
9	20	5	1% (2)
		7	
		5109	
14	6	5997	
		5379	

Stammb. 07



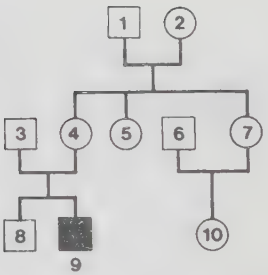
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
2	44	565	99% (20)
3	24	154	93% (10)
5	22	27	26% (10)
		553	
6	15	2827	93% (10)
		1360	
9	14	2695	93% (10)
11	8	5008	

Stammb. 08



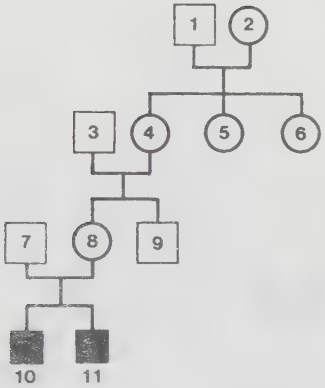
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		86	
4	60	376	43% (11)
		21	
8	34	39	51% (41)
		37	
10	11	1560	

Stammb. 09



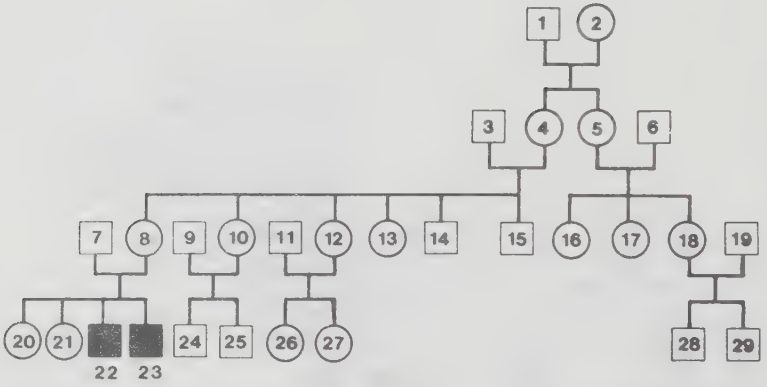
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
2	61	47 59 63	86% (25)
4	32	142 135 219	99% (50)
5	24	30 57 54	22% (13)
7	28	28 28 40	22% (13)
9	10	4191 4937	

Stammb. 10



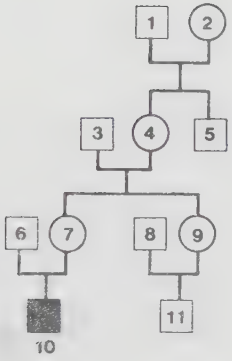
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		136	
8	41	198	100% (100)
10	12	1431	
		4738	
11	9	9031	

Stammb. 11



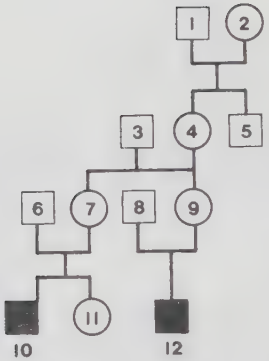
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		200	
4	68	195	76% (5)
		65	
8	45	595	
		279	100% (100)
		87	
12	34	86	74% (5)
		60	
20	18	48	93% (50)
		53	
		57	
21	17	89	93% (50)
		115	
22	13	1430	
23	11	2015	
26	7	57	37% (2)
		56	

Stammb. 12



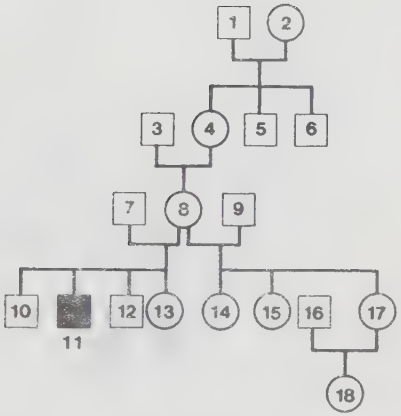
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		39	
7	26	34	35% (63)
		38	
		50	
9	28	50	3% (14)
		34	
		3060	
10	9	2360	

Stammb. 13



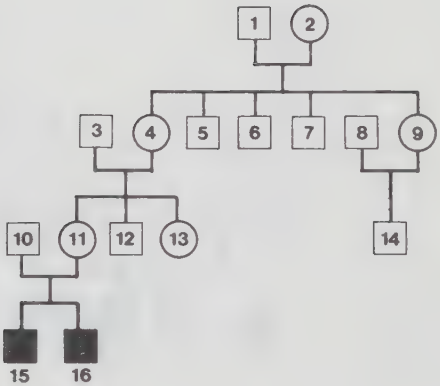
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		32	
7	42	28	100% (100)
		36	
		51	
9	34	47	100% (100)
		61	
		605	
10	19	856	
		48	
11	16	25	26% (50)
		45	
		770	
12	18	689	

Stammb. 14



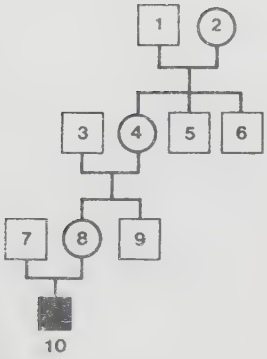
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
8	44	24 26 33	6% (29)
11	13	506 335	
13	4	26 40	2% (14)
15	23	33 43 55	2% (14)

Stammb. 15



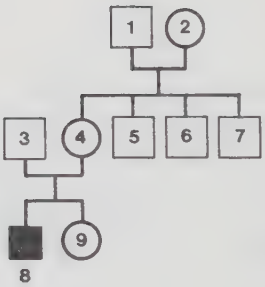
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		14	
11	33	37	100% (100)
		9	
		81	
13	36	91	62% (11)
		110	
15	14	214	
16	13	731	

Stammb. 16



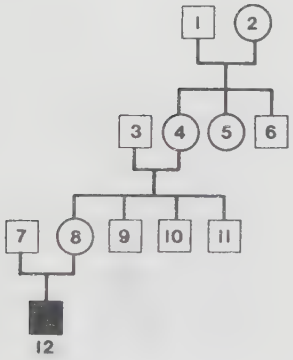
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		18	
4	79	16	3% (14)
		18	
		31	
8	39	52	28% (57)
		27	
		1306	
10	12	968	

Stammb. 17



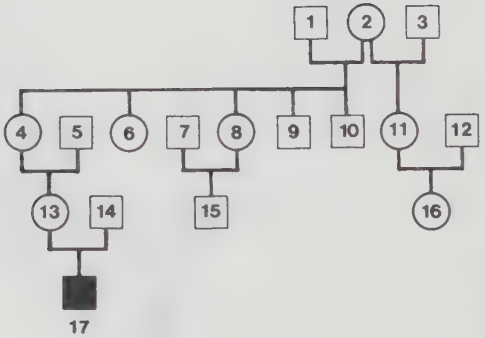
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		32	
4	27	40	28% (53)
		32	
		13314	
8	6	10732	
		54	
9	4	64	(26)
		58	

Stammb. 18



Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		38	
4	68	39	3% (5)
		94	
8	40	77	93% (52)
		74	
		241	
12	14	196	

Stammb. 19



Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		23	
13	40	45	36% (61)
		35	
		93	
17	17	436	

Stammb. 20

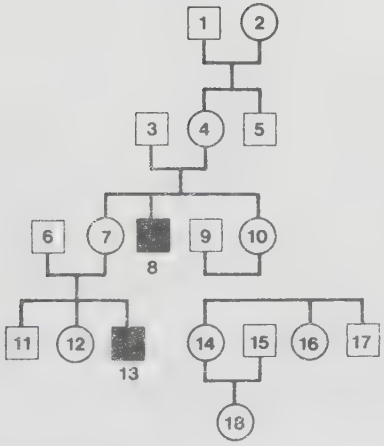
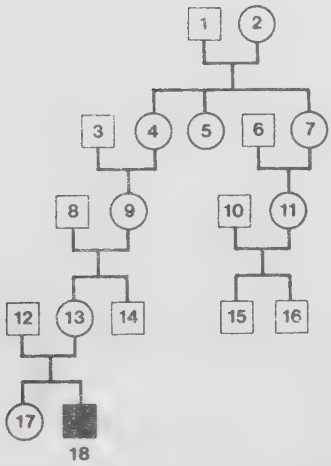


Tabelle siehe nächste Seite

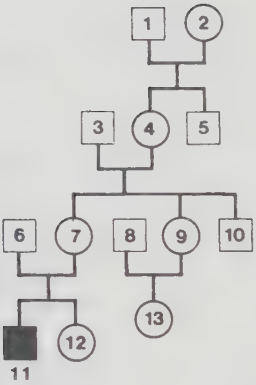
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
7	45	344 442 152	100% (100)
10	60	53 46 51	44% (33)
12	18	55 114 35	93% (50)
14	39	24 34 31	8% (17)
16	38	197 21 20	59% (17)
18	17	24 34 31	2% (8)
13	14	776	

Stammb. 21



Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
9	60	28 26 23	3% (19)
13	34	43 33 27	22% (60)
17	16	27 28 27	6% (30)
18	14	372 705	

Stammb. 22



Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		263	
7	43	340	99% (58)
		254	
		795	
11	14	787	
		998	
		53	
12	11	54	92% (29)
		65	

Stammb. 23

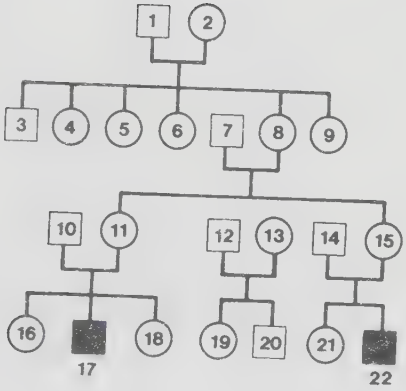
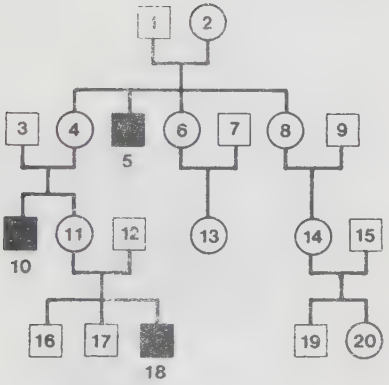


Tabelle siehe nächste Seite

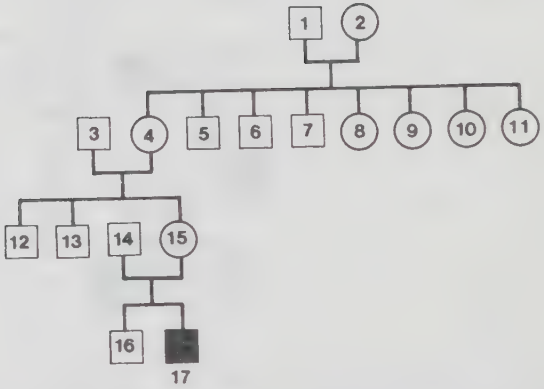
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
8	68	42	99% (100)
11	41	18 8 22	100% (100)
13	42	49 54 37	11% (33)
15	43	71 51 53	100% (100)
17	11	4167 6848	
18	7	49 43 87	93% (50)
19	19	31 35 32	3% (17)
21	17	32 50 35	26% (50)
22	13	644 437	

Stammb. 24



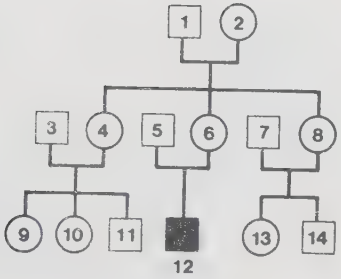
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
4	71	218 271 311	100% (100)
11	43	13 10	100% (100)
14	47	29 31 31	53% (14)
18	17	828 714 1000	
20	16	39 38 74	28% (7)

Stammb. 25



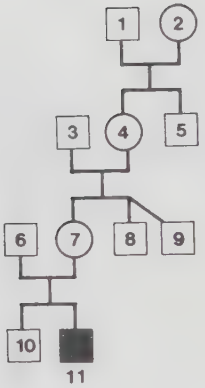
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		59	
4	60	61	62% (4)
		63	
		111	
15	30	303	95% (36)
		88	
		7273	
17	7	6409	

Stammb. 26



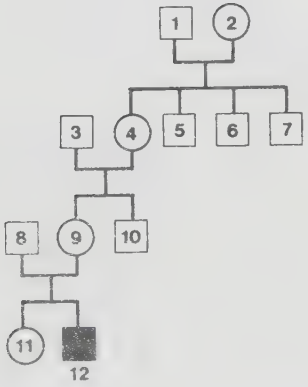
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		20	
2	62	15	3% (22)
		20	
		41	
6	30	37	28% (61)
		19	
8	29	25	1% (7)
9	10	43	1% (4)
12	6		
13	6	44	1% (4)

Stammb. 27



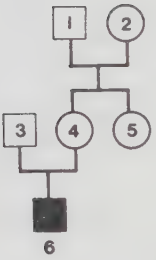
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		46	
7	38	35	18% (37)
		28	
		303	
11	18	265	
		198	

Stammb. 28



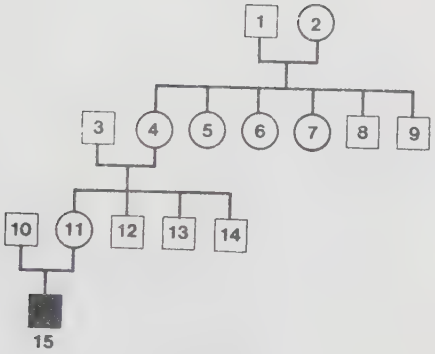
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		46	
4	65	45	2% (12)
		48	
		22	
11	18	24	5% (28)
		38	
		48	
9	39	55	21% (56)
		56	
		520	
12	15	507	

Stammb. 29



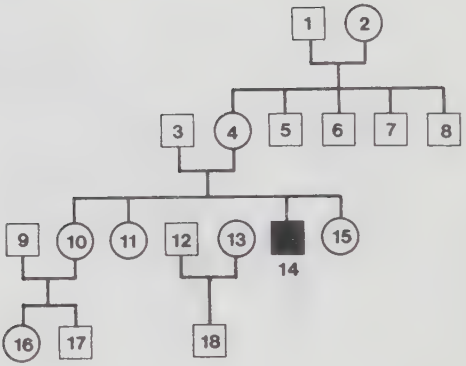
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		70	
2	64	48	70% (33)
		58	
		38	
4	33	31	78% (67)
		23	
		34	
5	36	29	19% (17)
		28	
		8504	
6	4	12370	

Stammb. 30



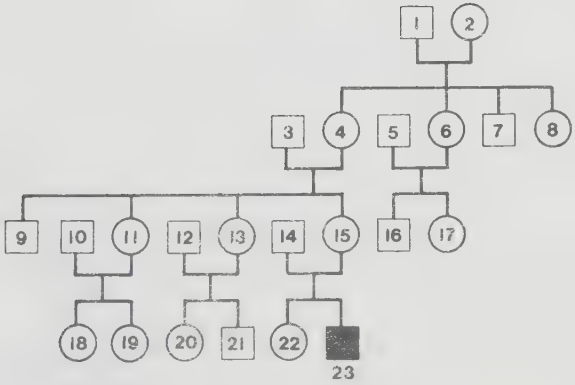
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		98	
11		100	93% (52)
		122	
		4456	
15		15540	

Stammb. 31



Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		27	
4	47	22	73% (52)
		18	
		734	
14	18	297	
		445	
		2675	
15	17	1500	68% (26)
		1817	

Stammb. 32



Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		30	
4	66	22	1% (11)
		28	
		44	
11	39	44	1% (6)
		39	
		40	
15	35	34	20% (56)
		32	
		46	
22	15	46	5% (28)
		38	
		244	
23	17	31	

Stammb. 33

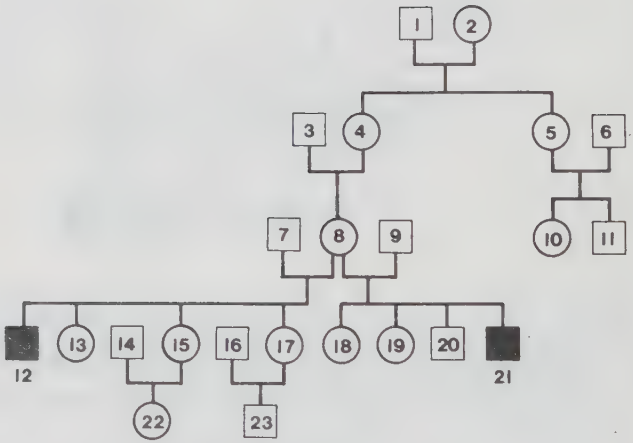
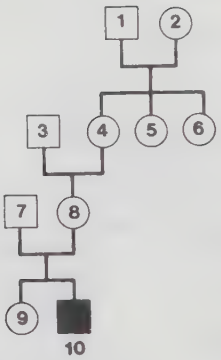


Tabelle siehe nächste Seite

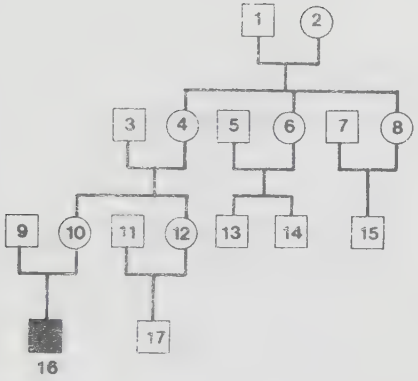
Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		41	
8	54	61	100% (100)
		64	
		26	
13	22	18	26% (50)
		37	
		41	
15	27	63	99% (50)
		34	
		51	
17	32	29	87% (33)
		92	
		60	
18	20	46	93% (50)
		53	
		34	
19	18	44	26% (50)
		37	
		2088	
21	13	1320	
		58	
22	8	74	98% (25)

Stammb. 34



Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
4	64	34 29 31	24% (33)
8	39	303 242 200	93% (67)
9	11	55 42 51	24% (33)
10	9	7524 6629 5393	

Stammb. 35



Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
		22	
10	36	24	35% (61)
		27	
		1460	
16	9	2408	

Stammb. 36

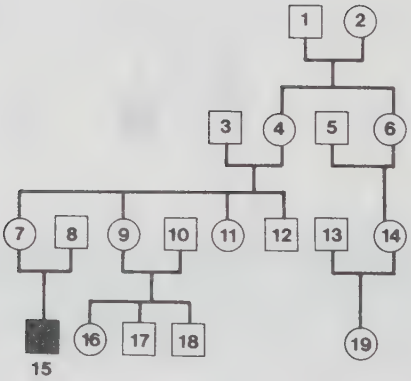


Tabelle siehe nächste Seite

Ind.Nr.	Alter in Jahren	CK-Werte in U/l	Heterozygotenwahrscheinlichkeit (in Klammern: ohne Berücksichtigung der CK)
4	75	17 23 10	8% (14)
6	79	24 28 26	1% (3)
7	46	179 222 212	93% (57)
9	50	53 44 26	3% (3)
11	41	34 50 6	2% (7)
14	41	37 53 51	1% (2)
15	11	1059 1376 383	
16	22	43 37 74	3% (1)
19	16	56 300 7	1% (1)

8. Literaturverzeichnis

1 ALLEN, J.E.; RODGIN, D.W. (1960): Mental retardation in association with progressive muscular dystrophy. Am. J. Dis. Child. 100: 208-211

2 APPEL, S.H.; ROSES, L.D. (1983): The muscular dystrophies aus: The metabolic basic of inherited disease 5th Edit. 1983

3 BARTRAM, L.R.; SERWINSKI, J.; REINHARDT, MORTIER, W. (1982): Lymphocyte Capping in muscular dystrophies. Brain Devel. 4: 417-420

4 BECKER, P.E. (1972): Neues zur Genetik und Klassifikation der Muskeldystrophien. Humangenetik 17: 1-22

5 BECKER, P.E.; KIENER, F. (1955): Eine neue X-chromosomale Muskeldystrophie. Arch. Psychiatr. Z. Neurol. 193: 427-448

6 BECKMANN, R.; SCHEUERBRANDT, G. (1979): Screening auf erhöhte Kreatinkinase-Aktivitäten zur Früherkennung der Duchenne-Muskeldystrophie. Fortschr. Med. 97: 1733-1736

7 BECKMANN, R.; SCHEUERBRANDT, G. (1977): Muskeldystrophie (Duchenne)-Früherkennung, CK-Screeningtest-Konsequenzen. Der Kinderarzt, 8. J.g., 3

8 BECKMANN, R.; SCHEUERBRANDT, G.; ANTONIK, A. (1976): Erfassung von präklinischer Duchenne-Muskeldystrophie bei Neugeborenen mit dem CK-Screening-Test. Mschr. Kinderheilkunde 124: 658-659

11 CARPENTER, S.; KARPATI, G. (1979): Duchenne muscular dystrophy, plasma membrane loss initiates muscle cell necrosis unless it is repaired. Brain 102: 147-161

12 CARUSO, G.; BUCHTHAL, F. (1965): Refractory period of muscle and electromyographic findings in relatives of patients with muscular dystrophy. Brain

13 CONLON, T. (1981): The proportion of carriers in DMD: a comparison of biochemical and pedigree methods KIDMAN, A.D.; TOMKINS, J.K.; WESTERMAN, R.A., eds. New approaches to nerve and muscle disorders: basic and applied contributions. Amsterdam: Excerpta Medica

14 CULLEN, M.J.; MASTAGLIA, F.L. (1980): Morphological changes in dystrophic muscle. Br. Med. Bull. 36: 145-152

15 DANIELI, G.A.; MOSTACCIULO, M.L.; BONFANTE, A.; ANGELINI, C. (1977): Duchenne muscular dystrophy. A population study. Hum.Genet. 35: 225-231

16 DAVIE, A.M.; EMERY, A.E.H. (1978): Estimation of proportion of new mutants among cases of Duchenne muscular dystrophy. J. Med. Genet. 15: 339-345

17 DAVIES, K.E.; PEARSON, P.L.; HARPER, P.S.; MURRAY, J.M.; O'BRIEN, T.; SARFARAZI, M.; WILLIAMSON, R. (1983): Linkage analysis of two cloned DNA sequences flanking the Duchenne muscular dystrophy locus on the short arm of the human X chromosome. Nucleic. Acids Res. 11: 2303-2312

18 DENNIS, N.R.; EVANS, K.; CLAYTON, B.; CARTER, C.O. (1976): Use of the creatine kinase for detecting severe X-linked muscular dystrophy carriers. Br. Med. J. 2: 577-579

19 DISE, C.A.; GOODMAN, D.B.P.; LAKE, W.L.; HODSON, A.; RASMUSSEN, H. (1977): Biochem. Biophys. Res. Commun., 1286-1292

20 DREYFUS, J.C.; SCHAPIRA, G.; DEMOS, J. (1960): Study of serum creatine kinase in myopathic patients and their families. Revue francaise d'Etudes Cliniques et Biologiques

21 DUBOWITZ, V. (1982): Prevention of x-linked muscular dystrophy. Cardiomyology, Vol. I, N2

22 DUBOWITZ, V. (1982): The female carrier of Duchenne muscular dystrophy. Br. Med. J. 284: 1423-1424

23 DUBOWITZ, V.; HECKMATT, J. (1980): Management of muscular dystrophy-pharmacological and physical aspects. Br. Med. Bull. Vol. 36, 2: 139-144

24 DUBOWITZ, V. (1978): Muscle disorders in childhood In: SCHAFFER, A.J.; MARKOWITZ, M. (eds) Magir problems in clinical pediatrics, Vol. XVI. Saunders, London Philadelphia Toronto.

25 DUBOWITZ, V.; BROOKE, M.H. (1973): Muscle Biopsy: a modern approach. Saunders, London

26 DUBOWITZ, V.; CROME, L. (1969): The control nervous system in Duchenne muscular dystrophy. Brain 92: 805-808

27 DUCHENNE, G.B. (1868): Recherches sur la paralysie musculaire pseudo-hypertrophique ou paralysie myosclerosique. Archives generales de midiane 11: 5-25; 179-209; 305-321; 421-443; 552-588

28 DUNCAN, C.J. (1978): Role of intracellular calcium in promoting muscle damage: a strategy for controlling the dystrophic condition. Experienta 34: 1531-1535

29 EBASHI, S.; SUGITA, H. (1979): The role of calcium in physiological and pathological processes of skeletal muscle. In: AGUAYO, A.J.; KARPATI, G. (eds) Current topics in nerve and muscle research. Amsterdam: Excerpta Medica ILS No 445, pp 73-84

30 EBASHI, S.; TAYOKURA, Y.; MOMOI, H.; SUGITA, H. (1959): High creatine phosphokinase activity of sera of progressive muscular dystrophy patients. J. Biochem (Tokio) 46: 103-104

31 EMERY, A.E.H. (1984): Prevention of Duchenne Muscular dystrophy and recombinant DNA Technology. Neuromusc. Diseases, ed. by Serratrice et.al., Raven Press, New York 25-28

32 EMERY; A.E.H. (1980): Duchenne muscular dystrophy. Genetic aspects, carrier detection and antenatal diagnosis. Br. Med. Bull. 36: 117-122

33 EMERY, A.E.H.; HOLLOWAY, S. (1977): Use of normal daughters' and sisters' creatine kinase levels in estimating heterozygosity in Duchenne muscular dystrophy. Hum. Hered. 27: 118-126

34 EMERY, A.E.H.; KING, B. (1971): Pregnancy and serum-creatine-kinase levels in potential carriers of Duchenne x-linked muscular dystrophy. Lancet, 1, 1013

35 EMERY, A.E.H. (1969): Abnormalities of the electrocardiogram in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. Br. Med. J. 2: 418-420

36 EMERY, A.E.H.; MORTON, R. (1968): Genetic counselling in lethal x-linked disorders. Acta genet. (Basel) 18: 534-542

37 EMERY, A.E.H. (1966 b): The use of serum creatine kinase for detecting carriers of Duchenne muscular dystrophy. In: Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders. International Congress Series No 147. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 90-97

38 EMERY, A.E.H. (1965): Muscle histology in carriers of Duchenne muscular dystrophy. J. Med. Genet. 2: 1-7

39 FENICHEL, G.M. (1975): On the pathogenesis of Duchenne muscular dystrophy. Dev. Med. Child Neurol 17: 527-533

40 FLOREK, M.; KAROLAK, S. (1977): Intelligence level of patients with the Duchenne Type of progressive Muscular Dystrophy. Europ. J. Pediat. 126: 275-282

41 GAINES, R.F.; PUESCHEL, S.M.; Sassman, E.A.; DRISCOLL, J.C. (1982): Effect of exercise on serum creatine kinase in carriers of Duchenne muscular dystrophy. J. Med. Genet. 19: 4-7

42 GARDNER-MEDWIN, D. (1984): Introduction to the prevention of Duchenne muscular dystrophy. In: Neuromuscular diseases by G. Serratrice et al., Raven Press, New York 15-16

43 GARDNER-MEDWIN, D. (1983): Recognising and preventing Duchenne muscular dystrophy. Br. Med. J., 287: 1083-1084

44 GARDNER-MEDWIN, D. (1980): Clinical features and classification of the muscular dystrophies. Br. Med. Bull. 36: 109-115

45 GARDNER-MEDWIN, D. (1979 a): Controversies about Duchenne muscular dystrophy (1) Neonatal screening. Dev. Med. Child Neurol. 21: 390-393

46 GARDNER-MEDWIN, D.; WALTON, J.N. (1979 b): Carrier Detection in Duchenne muscular dystrophy: assessment of the effect of age on detection-rate with serum-creatine-kinase acitivity. The Lancet, March 31, 692-694

47 GARDNER-MEDWIN, D. (1978): Early Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. The Lancet, May 20: 1102

48 GARDNER-MEDWIN, D. (1970): Mutation rate in Duchenne type of muscular dystrophy. J. Med. Genet. 7: 334-337

49 GARDNER-MEDWIN, D. (1968): Studies of the carrier state in Duchenne type of muscular dystrophy. Quantitative electromyography as a method of carrier detection. J. Neurol. Neurosorg. Psydiatr. 31: 124-134

50 GOLBUS, M.S.; STEPHENS, J.D.; MAHONEY, M.J.; HOBBINS, J.C.; HASELTINE, F.P.; CASKEY, C.T.; BANKER, B.Q. (1979): Failure of fetal creatine phospho-kinase as a diagnostic indicator of Duchenne muscular dystrophy. N. Engl. J. Med. 300: 860-861

51 HALDANE, J.B.S. (1935): The rate of spontaneous mutation of a human gene. J. Genet 31: 317-326

52 HARRIS, J.B.; SLATER, C.R. (1980): Animal Models: What is their relevance to the pathogenesis of human muscular dystrophy. Med. Bull. 36: 193-197

53 HATHAWAY, P.W.; ENGEL, W.K.; ZELLWEGER, H. (1970): Experimental myopathy after microaterial embolization. Comparison with childhood x-linked pseudohypertrophic muscular dystrophy. Arch Neurol 22: 365-377

54 HAUSMANOWA-PETRUSEWICZ, I.; PROT, J.; NIEBROJ-DOBOSZ, I.; HETNARSKA, L.; EMERY, K.B.; WASOWICZ, B.; ASKANAS, W. SLUCKA, C. (1968): Studies of healthy relatives of patients with Duchenne muscular dystrophy. J. Neurol. Sci. 7: 465-480

55 HAUSER, S.L.; WIENER, H.; AULT, E. (1979a): Lymphocyte capping in muscular dystrophy. N. Engl. J. Med. 300: 861

56 HERRMANN, F.H.; SPIEGLER, A.; WIEDEMANN, G. (1982): Muscle provocation test. A sensitive method for discrimination between carriers and noncarriers of Duchenne muscular dystrophy. Human. Genet. 61: 102-104

57 HEUCH, I.; LI, F.H.F. (1972): PEDIG - a computer programme for calculation of genotype probalities using phenotype information. Clin. Genet. 3: 501-504

58 HEYCK, H.; LAUDAHN, G. (1965): Serum- und Muskelgewebs-Enzymbefunde bei Myopathien, insbesondere Dystrophia musculorum progressiva. Springer, Berlin, 505-509

59 HO, A.D.; REITTER, B.; STOJAKOWITS, S.; FIEHN, W.; WEISSER, J. (1980a): Capping of lymphocytes for carrier detection in Duchenne muscular dystrophy: Technical problems and a review of the literature. Eur. J. Pediatr. 134: 211-216

60 HUDGSON, P.; GARDNER-MEDWIN, D.; PENNINGTON, J.T.; WALTON, J.N. (1967): Studies of the carrier state in the Duchenne type of muscular dystrophy. I. Effect of exercise on serum creatine kinase activity. J. Neurol. Neurosorg. Psychiatry 30: 416-419

61 HUGHES, R.L.; PARK, D.C.; PARSONS, M.E.; O'BRIEN, M.D. (1971): Serum creatine kinase studies in the detection of carriers of Duchenne dystrophy. J. Neurol. Neurosorg. Psychiatry 34: 527-530

62 HUNTER, S. (1980): The heart in muscular dystrophy Br. Med. Bull. (1980) 36: 133-134

63 HUTTON, E.M.; THOMPSON, M.W. (1976): Carrier detection and genetic counselling in Duchenne muscular dystrophy: a follow-up study. J. of the Canadian Medical Association 115: 749-752

64 IONASESCU, V.; BURMEISTER, L.; HANSON, J. (1980): Discriminant analysis of ribosomal protein synthesis findings in carrier detection of Duchenne muscular dystrophy. Am J Med. Genet. 5: 5-12

65 IONASESCU, V.; ZELLWEGER, H.; CANCILLA, P. (1978): Fetal serum creatine phospho-kinase not a valid predictor of Duchenne muscular dystrophy. Lancet ii: 1251

66 JERUSALEM, F.; ENGEL, A.G.; GOMEZ, M.R. (1974a): Duchenne dystrophy: Morphometric study of the muscle microvasculature. Brain 97: 115-122

67 JERUSALEM, F.; ENGEL, A.G.; GOMEZ, M.R. (1974b): Duchenne dystrophy: II Morphometric study of motor end - plate fine structure. Brain 97: 123-130

68 KAkULAS, B.A.; HURSE, P.V. (1978): Twelve years of genetic counselling in muscular dystrophy in Western Australia. In: Abstracts of the IVth International Congress of Neuromuscular Diseases, Montreal.

69 KOEHLER, J.P. (1974): Blood vessels structure in Duchenne muscular dystrophy Neurology 24: 354

70 KUHN, E. (1979): Muskeldystrophie: Duchenne und Becker-Kiener Typ. Deutsche Medizinische Wochenschrift 104: 1817-1820

71 LANE, R.J.M.; MASKREY, P.; NICHOLSON, G.A.; SIDDIQUI, P.Q.R.; NICHOLSON, M.; GASCOIGNE, P.; PENNINGTON, R.J.T.; GARDNER-MEDWIN, D.; WALTON, J.N. (1979): An evaluation of some carrier detection techniques in Duchenne muscular dystrophy. J. Neurol. Sci. 43: 377-394

72 LANGE, K.; ZATZ, M. (1979): A new Method for the analysis of age trends in CPK levels with application to Duchenne muscular dystrophy. Hum. Hered. 29: 154-160

73 LEWIS, P.; ROWLAND, M.D. (1976): Pathogenesis of muscular dystrophies. Arch. Neurol. 33: 315-319

74 LUCY, J.A. (1980): Is there a membrane defect in muscle and other cells? Br. Med. Bull. 36: 187-192

75 LINDENBAUM, R.H.; CLARKE, G.; PATEL, C.; MONCRIEFF, M.; HUGHES, J.T. (1979): Muscular dystrophy in an Xi1 translocation female suggests that Duchenne locus is on X chromosome short arm. J. Med. Genet. 16: 389-392

76 LYON, M.F. (1962): Sex chromatin and gene action in the mammalien x-chromosome. Am. J. Hum. Genet. 14: 135-148

77 MAHONEY, M.J. (1979): Prenatal Diagnosis of Intern Errors of Metabolism Clinics in Perinatology 2: 255-269

78 MATHESON, D.W.; HOWLAND, J.L. (1974): Erythrocyte deformation in human muscular dystrophy. Science 184: 165-166

79 MAWATARI, S.; MIRANDA, A.; ROWLAND, L.P. (1976a): Adenyl cyclase abnormality in Duchenne muscular dystrophy: muscle cells in culture. Neurology 26: 1021-1026

80 MAWATARI, S.; SCHONBERG, M.; OLASTE, M. (1976b): ATPase and adenyl cyclase in erythrocytes of patients with Duchenne muscular dystrophy. Arch. Neurol. 33: 489-493

81 MC COMAS, A.J.; SICA, R.E.P.; UPTON, A.R.M. (1974): Multiple analysis of motor units in muscular dystrophy. Arch. Neurol. 30: 249-251

82 MC COMAS, A.J.; SICA, R.E.P.; CAMPBELL, M.J. (1971b): "Sick" motorneurones: A unifying concept of muscle disease. Lancet i.: 321-325

83 MENDELL, J.R.; ENGEL, W.K.; DERRER, E.C. (1971): Duchenne muscular dystrophy: Functional ischaemia reproduces its characteristic lesions. Science 172: 1143-1145

84 MERYON, E. (1852): On granular and fatty degeneration of the voluntary muscles. Med. Chir. Trans. 35: 73-84

85 MISHRA, S.K.; HOBSON, M.; DESAIAH, D. (1980): Erythrocyte membrane abnormalities in Human myotonic dystrophies. J. Neurol. Sci. 46: 333-340

86 MOKRI, B.; ENGEL, A.G. (1975): Duchenne dystrophy: electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fibre. Neurology 25: 1111-1120

87 MOOSA, A.; BROWN, B.H.; DUBOWITZ, V. (1972): Quantitative electromyography: carrier detection in Duchenne type muscular dystrophy using a new automatic technique. J. Neurol. Neurosorg. Psychiatry 35: 841-844

88 MORTON, N.E.; CHUNG, L.S. (1959): Formal genetics of muscular dystrophy. Am. J. Hum. Genet. 11: 360-379

89 MOSER, H. (1984): Duchenne muscular dystrophy pathogenetic aspects and genetic prevention. Hum. Gen. 66: 17-40

90 MOSER, H. (1977): Heterozygotenerfassung und genetische Beratung der progressiven Muskeldystrophie Duchenne, Schweiz. Rundschau Med. (PRAXIS) 66: 814-822

91 MOSER, H. (1975): Die Verwendbarkeit der EDV in der präventiven Genetik. Archiv für Genetik, 48: 50-58

92 MOSER, H.; EMERY, A.E.H. (1974): The manifesting carrier in Duchenne muscular dystrophy. Clin. Genet 5: 271-284

93 MOSER, H.; WIESMANN, U. (1971): Serum-Creatin-Kinase und Sulfhydril-Konzentration nach ischämischer Arbeitsbelastung der Vorderarmmuskulatur bei Patienten und Konduktorinnen der progressiven Muskeldystrophie Duchenne. Klin. Wschr. 49: 488-494

94 MURRAY, J.M.; DAVIES, K.E.; HARPER, P.S.; MEREDITH, L.; MUELLER, L.R.; WILLIAMSON, R. (1982): Linkage relationship of a cloned DNA sequence on the short arm of the x chromosome to Duchenne muscular dystrophy. Nature 300: 69-71

95 NICHOLSON, G.A.; GARDNER-MEDWIN, G.; PENNINGTON, R.J.T.; WALTON, J.N. (1979): Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy: Assessment of the effect of age on detection-rate with serum-creatine-kinase-activity. Lancet: 692-694

96 NIEBROJ-DOBOSZ, I. (1981): Na + K Mg -ATPase of muscle plasma membranes in Duchenne muscular dystrophy. Neurology 31: 331-334, March 81

97 NORREGAARD-HANSEN, K.; SORENSEN, O.H. (1982): Significance of serum myoglobin in neuromuscular diseases and in carrier-detection of Duchenne muscular dystrophy. Acta Neurol. Scand 66: 259-266

98 OLSON, B.J.; FENICHEL, G.M. (1982): Progressive muscle disease in a young woman with family history of Duchenne's muscular dystrophy. Arch. Neurol. 39: 378-380

99 PENNINGTON, R.J.T. (1981): Biochemical aspects of muscle disease. Disorders of Voluntary Muscle by Walton, J.; 4th Ed., Chapt. 12: 417-431

100 PERCY, M.E.; CHANG, L.S.; MURPHY, E.G.; OSS, I.; VERELLEN-DUMOULIN, C.; THOMPSON, M.W. (1979): Serum creatine kinase and pyravate kinase in Duchenne muscular dystrophy carrier detection. Muscle and Nerve 2: 329-339

101 PERLOFF, J.K.; ROBERTS, W.C.; DE LEON, A.L. (1967): The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy. Am. J. Med., 42: 179

102 PICKARD, N.A.; GRUEMER, H.D.; NANCE, W.E.; GOLDSMITH, B.M. (1979): Lymphocyte capping in Duchenne muscular dystrophy. The Lancet, August 11: 306

103 PICKARD, N.A.; GRUEMER, H.D.; VERRIE, H.L.; ISAACS, E.R.; ROBISSON, M.; NANCE, W.E.; MYERS, E.L.; GOLDSMITH, B. (1978): Systemic membrane defect in the proximal muscular dystrophies. N. Engl. J. Med. 299: 841-846

104 PLISHKER, G.A.; APPEL, SH. (1980): Red blood cell alteration in muscular dystrophy. The role of lipids Muscle nerve 3:70

105 PRESSER, E.J.; MURPHY, E.J.; THOMPSON, M.W. (1969): Intelligence and the gene for Duchenne muscular dystrophy. Arch. Dis. Child 44: 221-230

106 QUIRK, S.J.; AHKONG, Q.F.; BOTHAM, G.M.; VOS, J.; LUCY, J.A. (1978): Biochem. J. 176, 159-167

107 ROSES, A.D.; ROSES, M.J.; MILLER, S.E.; HULL, K.L.; APPEL, S.H. (1976b): Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy. N. Engl. J. Med. 294: 193-198

109 ROSMAN, N.P. (1970): The cerebral defect and myopathy in Duchenne muscular dystrophy: a comparative clinico-pathological study. Neurology (Minneapolis) 20, 329

110 SANDS, M.E.; HARRIS, R. (1979): Lymphocyte capping and carrier detection in Duchenne muscular dystrophy. The Lancet, Sept. 29: 698

111 SCARLATO, G.; MEOLA, G.; SILANI, V.; MANFREDI, L.; BOTTIROLI, G.; ZANELLA, A. (1979): Erythrocyte spectrofluorometric abnormalities in Duchenne patients and carriers. A new approach to carrier detection. Acta neurol. Scand 59: 262-269

112 SIBERT, J.R.; HARPER, P.S.; THOMPSON, N.R.G. (1979): Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy. Arch. Dis. Child., 54: 534-537

113 SLUCKA, C. (1968): The electrocardiogram in Duchenne progressive muscular dystrophy. Circulation, 38, 933

114 SMITH, I.; THOMSON, W.H.S. (1977): Carrier Detection in x-linked recessive (Duchenne) Muscular Dystrophy: Pyruvate kinase Isoenzymes and creatine phosphokinase in Serum and Blood Cells. Clin. Chem. Acta, 78: 439-451

115 STERN, C.M.M.; KAHAN, M.C.; DUBOWITZ, V. Lymphocyte capping in Duchenne muscular dystrophy. The Lancet, June 16, 1300

116 SCHEUERBRANDT, G. (1980): Screening - eine Vorsorgestrategie. Deutsche Fassung eines Vortrages auf dem Internationalen Kongress über Muskeldystrophieforschung "MDR 80" in Venedig 10-12 Apr. 80

117 SCHOTLAND, D.L.; BONILLA, E., VAN METER, M. (1977): Duchenne dystrophy: Alterations in plasma membrane structure Science 196: 1005

118 THERKELSEN, A.J. (1981): The Methodology, Efficiency and consequences of carrier detection.

119 THOMPSON, M.W. (1984): Genetic management of pregnancies of carriers and possible carriers of Duchenne Muscular Dystrophy

120 THOMPSON, M.W.; MURPHY, E.G.; MC ALPINE, P.J. (1967): An assessment of the creatine kinase test in the detection of carriers of Duchenne muscular dystrophy. J. Ped., 71: 82-93

121 THOMPSON, W.H.S., SWEETING, J.C., HAMILTON, I.J.D. (1975): ATP and muscle enzyme efflux after physical exertion. Clin. Chem. Acta 59: 241-245

122 THOMSON, W.H.S.; SWEETING, J.C. (1974): The neurogenic and myogenic hypothesis in human (Duchenne) muscular dystrophy. Nature, 249: 151-152

123 THOMSON, W.H.S. (1969): The biochemical identification of the carrier state in x-linked recessive (Duchenne) muscular dystrophy. Clin. Chem. Acta 26: 207-221

124 VALLI, G.; SCARLATO, G.; CONTARTESE, M. (1976): Quantitative electromyography in the detection of the carriers in Duchenne type muscular dystrophy. J. Neurol. 212: 139-149

125 VAN DEN BOSCH, J. (1963): Investigation of the carrier state in the Duchenne type dystrophy. Proceedings 2nd Symposium Research in Muscular Dystrophy. Pitman, London: 23-30

126 VERRIE, H.L.; PICKARD, N.A.; GRUEMER, H.D. (1977): Deminished cup formation in lymphocytes from patients and carriers of Duchenne muscular dystrophy. Clin. Chem. 23: 2341-2343

127 WAKAYAMA, Y.; SCHOTLAND, D.L.; BONILLA, E.; ORECCHOIO, E. (1979): Neurology 29: 401-407

128 WALTON, J.N.; MASTALGIA, F.L. (1980): Br. Med. Bull. Vol. 36, No 2, May 80

129 WALTON, J.N.; NATTRASS, F.J. (1954): On the classification , natural history and treatment of the myopathies, Brain 77, 169

130 WIEACKER, P.; DAVIES, K.; PEARSON, P.; ROPERS, H.H. (1983): Carrier detection in Duchenne muscular dystrophy by use of cloned DNA sequences. Lancet, June 11, 1983

131 WILKINSON, L.S.; PERKINS, R.L.; ROELOFS, R.; SWIFT, L.; DALTON, L.R.; PARK, J.H. (1978): Erythrocyte membrane abnormalities in Duchenne muscular dystrophy monitered by saturation transfer electron paramagnetic resonance spectroscopy Proc. Natl. Acad. Sci. USA 75: 838-841

132 WILLISON, R.G. (1967): Quantitative electromyography: the detection of carriers of Duchenne dystrophy. Proceedings of the 2nd International Congress of Neurogenetics, Montreal.

133 YOSHIOKA, M. (1981): Clinically manifesting carriers in Duchenne muscular dystrophy. Clin. Genet. 20: 6-12

134 ZATZ, M. (1984): Duchenne muscular dystrophy: Observations on the effect of genetic counselling in Brazil. In: Neuromusc. Diseases, ed by Serratrice et.al., Raven Press, New York, 17-20

135 ZATZ, M.; OTTO, P.A. (1980): Effect of age on the detection rate in Duchenne muscular dystrophy. J. Neur. Sci. 47: 407-410

136 ZATZ, M.; FROTA-PESSOA, A.; LEVY, J.A.; PERES, C.A. (1976): Creatine phosphokinase (CPK) activity in relatives of patients with x-linked muscular dystrophies: A Brazilian study. J. Genet. Hum. 24: 153-168

137 ZELLWEGER, H.; NIEDERMEYER, E. (1965): Central nervous system manifestations in childhood muscular dystrophy. I Psychometric and electro-encephalographic findings. Ann. Paediatr. 205: 25-42

138 NICHOLSON, G.A.; LANE, R.J.M.; GARDNER-MEDWIN, D.; WALTON, J.N. (1981): Carrier testing in families of isolated cases of Duchenne muscular dystrophy. Creatine kinase activities in female relatives of mothers with normal CK activity. J. Neurol. Sci. 51: 29-42

139 ENGEL, W.K. (1971): Nouvelle hypothese sur la pathogenie de la dystrophie musculaire pseudo-hypertrophique de Duchenne. Rev. Neurol. 124: 291-298

140 PRICE, R. (1763): An essay towards solving a problem in the doctrine of chances. By the late Rev. Mr. Bayes, F.R.S. Philos. Trans. R. Soc. London 53: 370-375

141 GODIN, D.V.; BRIDGES, M.A.; MC LEOD, P.J.M. (1978): Chemical composition studies of erythrocytes membranes in Duchenne muscular dystrophy. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 20: 331-350

142 SCHERER, G. (1977): Sequenzierung von DNA-Methoden und Ergebnisse, Biologie in unserer Zeit, 7, Vol. 4: 97-105

143 STEEL, C.M. (1984): DNA in Medicine, The Tools, Part I, Lancet, Oct. 20,: 908-910

144 STEEL, C.M. (1984): DNA in Medicine, The Tools, Part II, Lancet, Oct. 27,: 966-968

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Professor Dr. F. Hanefeld für die freundliche Überlassung des Themas und die interessierte und wertvolle Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Den Patienten und ihren Familien sowie den freiwilligen Kontrollpersonen danke ich sehr für ihre Mitarbeit.

Für die Verarbeitung der Blutproben bin ich den MTA's des Zentrallabors der Universitätskinderklinik verbunden.

Bei der Kontaktaufnahme zu den Familien war mir Frau Kreiling sehr behilflich, und für die Einführung in das Rechnerprogramm danke ich den Mitarbeitern des Rechenzentrums des Klinikums Westend.

Katrin Reuter

Lebenslauf

2. Mai 1959	Geboren in Berlin als Tochter der Apothekerin Dorothea Reuter und des Diplom-Ingenieurs Hans-Helmut Reuter
1965 - 1969	Besuch der Simmern-Volksschule, München
1969 - 1971	Besuch des Sophie-Scholl-Gymnasiums, München
1971 - 1973	Besuch des Marie-Therese-Gymnasiums, Erlangen
1973 - 1977	Besuch der Arndt-Oberschule (Gymnasium), Berlin
9. Juni 1977	Reifeprüfung an der Arndt-Oberschule, Berlin
WS 1977/78 - WS 1983/84	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
4. Juni 1984	Abschluß des letzten Teils des medizinischen Staatsexamens
12. Juni 1984	Approbation als Arzt
seit 1. Juli 1984	Assistenzärztin an der Inneren Abteilung des Elisabeth-Krankenhauses, Berlin.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen